

Научная часть: научный вебинар

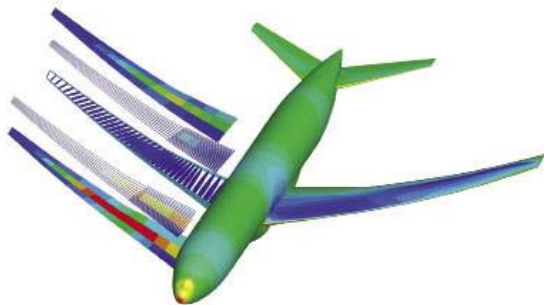
Посыпкин М.А., Игнатов А.Д., Маминов А.Д.

КПК Методы оптимизации

План вебинара

- Детерминированные методы решения задач оптимизации
- Интервальный анализ и его применение в задачах оптимизации
- Фолдинг белков как задача оптимизации
- Вопросы и ответы

Задачи глобальной оптимизации



- Инженерная оптимизация
- Логистика
- Нанотехнологии
- Био-информатика
- Математическая экономика
- Скедьюлинг в распределенных системах
- Робототехника



Математическая постановка задачи ОПТИМИЗАЦИИ

$$f(x) : X \rightarrow Y$$

$$f(x) \rightarrow \min_{x \in X}(\max)$$

$$X \subseteq R^n, Y \subseteq R^m$$

Классификация по структуре допустимого множества

- безусловная оптимизация $X = R^n$
- дискретная оптимизация $|X| < \infty$
- математическое программирование
 - Линейное программирование
 - Нелинейное программирование
 - частично-целочисленное программирование (оптимизация)

$$X = \{x \in R^n : g(x) \leq 0\}, \quad g(\cdot) : R^n \rightarrow R^m$$

$$X = \{x \in R^n : g(x) \leq 0\}, \quad x_i \in Z, i \in I$$

Классификация по числу критериев

- Скалярная оптимизация (один критерий)

$$f(x) : X \rightarrow R$$

$$f(x) \rightarrow \min_{x \in X}(\max)$$

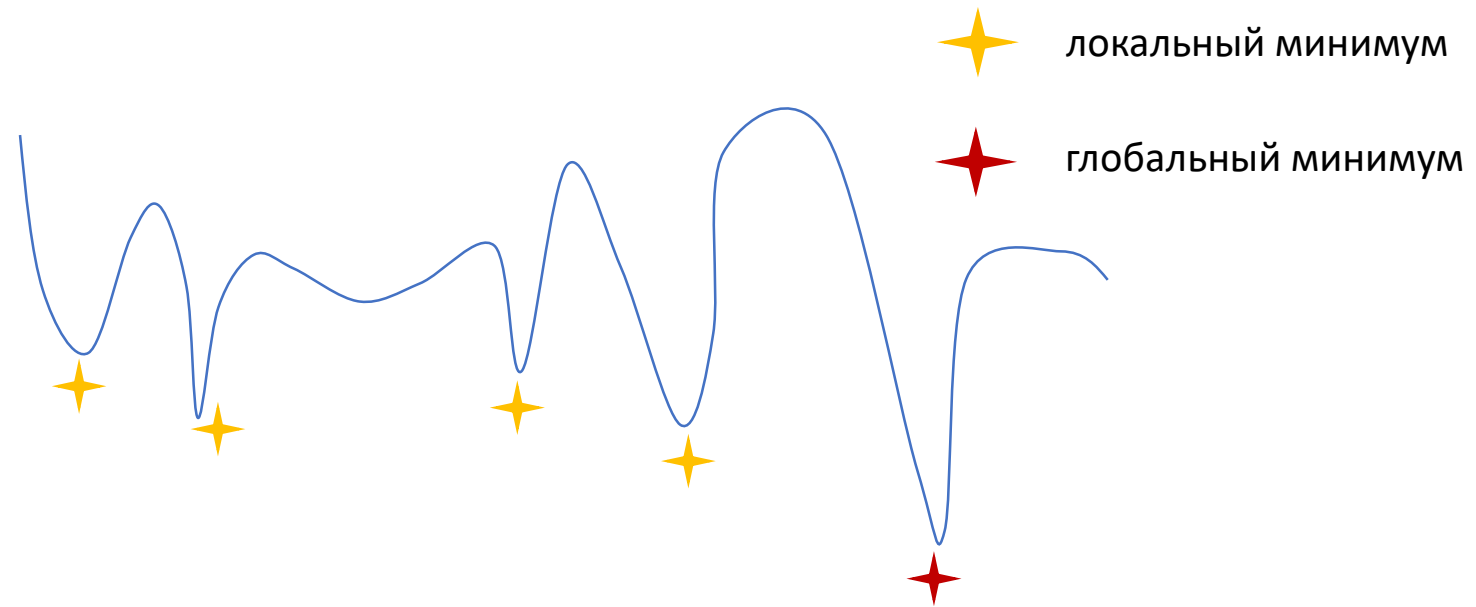
- Многокритериальная оптимизация (более одного критерия)

$$f(x) : X \rightarrow R^m$$

$$f(x) \rightarrow \min_{x \in X}(\max)$$

Классификация по локальности минимума

- Локальная оптимизация
- Глобальная оптимизация



Классы методов решения задач ГО

- **Эвристические методы** (не дают информацию о точности найденного решения)
- **Детерминированные методы** (гарантируют оптимальность с заданной точностью)

$$f(x_\varepsilon) \leq f(x_*) + \varepsilon$$

Приближенное решение

Оптимум

Задача с простыми ограничениями

$$f(x) \rightarrow \min_{x \in R^n} \quad f(x) \text{ непрерывна}$$

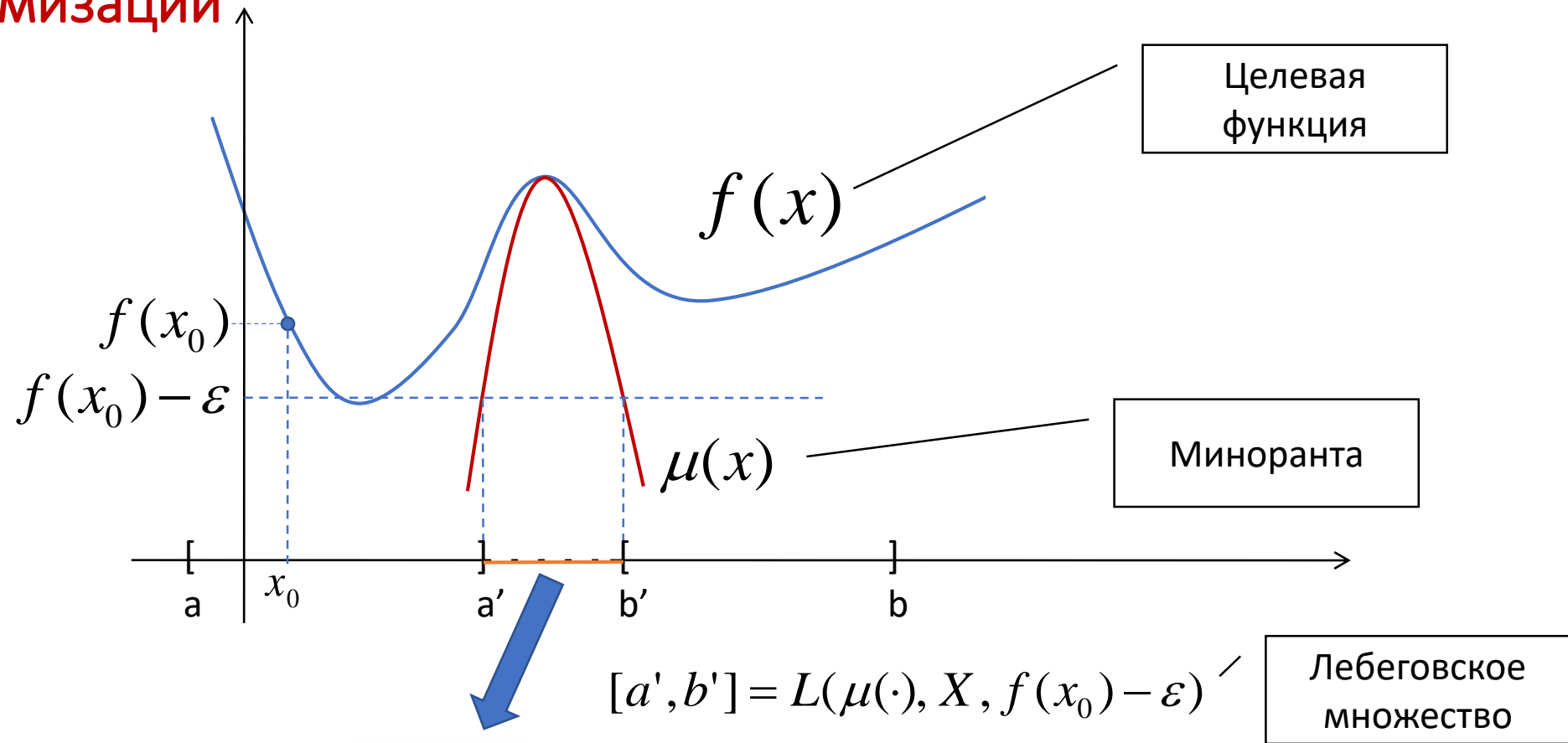
$$a_i \leq x_i \leq b_i, \quad i = 1, \dots, n.$$

Требуется найти глобальный ε -минимум:

$$x^\varepsilon \in R^n, \quad a_i \leq x_i^\varepsilon \leq b_i, \quad i = 1, \dots, n.$$

$$f(x^\varepsilon) \leq f(x^*) + \varepsilon$$

Метод неравномерных покрытий для одномерной безусловной оптимизации



$$L(\mu(\cdot), X, \lambda) = \{x \in X : \mu(x) \geq \lambda\}$$

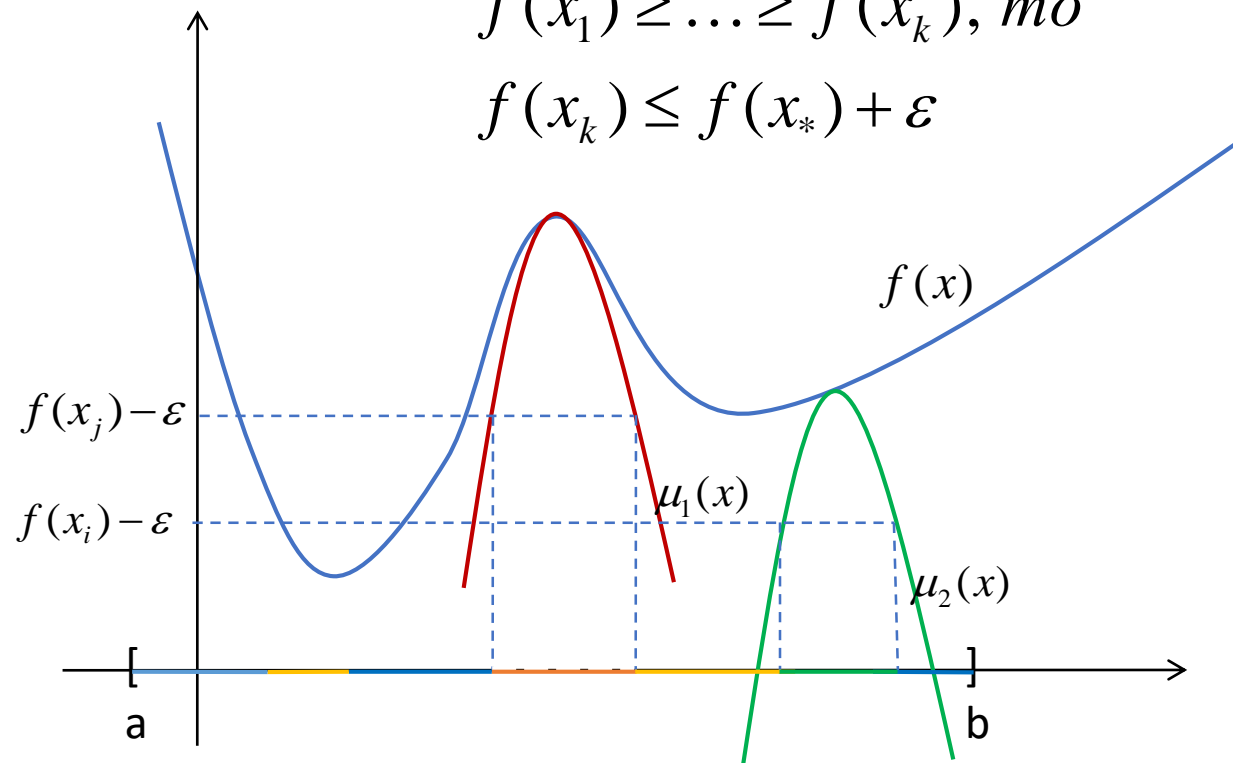


Метод неравномерных покрытий для одномерной безусловной оптимизации

$$\text{Если } [a, b] = \bigcup_{i=1}^N L(\mu_i(\cdot), X_i, f(x_i) - \varepsilon),$$

$f(x_1) \geq \dots \geq f(x_k)$, то

$$f(x_k) \leq f(x_*) + \varepsilon$$



Основные составляющие МНП

- Построение покрытия (системы покрывающих множеств)

$$\{L_i\}$$

- Построение последовательности «рекордных» точек

$$x_1, x_2, \dots, x_k \in X$$

$$f(x_1) \geq f(x_2) \geq \dots \geq f(x_k)$$

Общий случай: основная теорема

$X_1, X_2, \dots, X_k \subseteq X$ - совокупность множеств

$x_1, x_2, \dots, x_k \in X$ - совокупность допустимых точек

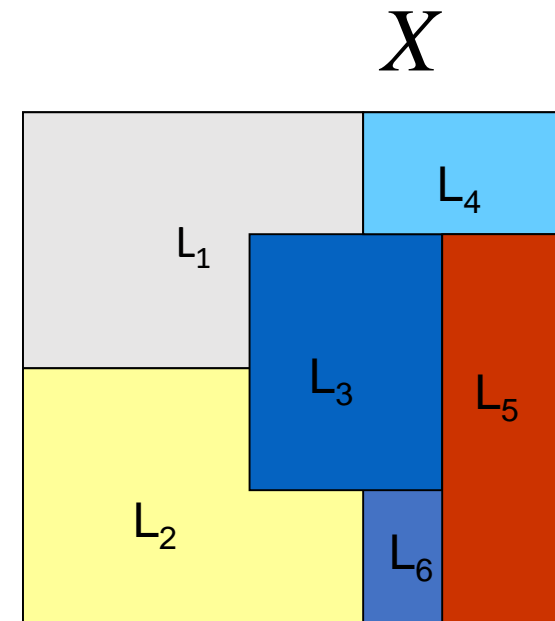
$$f(x_1) \geq f(x_2) \geq \dots \geq f(x_k)$$

$$L_i \subseteq L(\mu_i(\cdot), X_i, f(x_i) - \varepsilon)$$

$$f(x) \geq \mu_i(x), x \in X_i$$

Теорема. Если выполнено $X = \bigcup_{i=1}^k L_i$ то

$$f(x_k) \leq f(x_*) + \varepsilon,$$



Липшицева Миноранта 1-го порядка

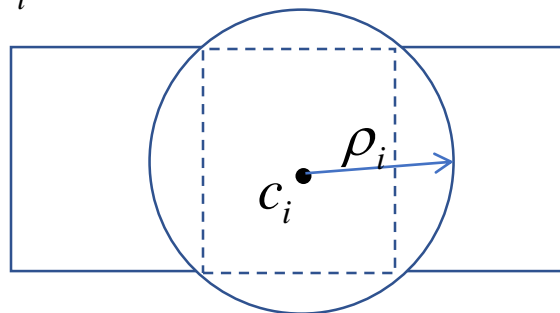
Условие Липшица: $|f(x) - f(y)| \leq l\|x - y\|, x, y \in X_i$

Миноранта: $f(x) \geq \mu_i^1(x) = f(c_i) - l\|x - c_i\|$

$L(\mu_i(\cdot), X_i, f(x_i) - \varepsilon)$ представляет собой шар радиуса

$$\rho_i = (f(c_i) - f(x_i) + \varepsilon) / l \geq \varepsilon / l$$

с центром в точке x_i .



Липшицева миноранта 2-го порядка

Градиент удовлетворяет условию
Липшица

$$\|f_x(x) - f_x(y)\| \leq L\|x - y\|$$

Миноранта $f(x) \geq \mu_i^2(x) = f(c_i) + \langle f_x(c_i), x - c_i \rangle - \frac{L}{2} \|x - c_i\|^2$

$L(\mu_i(\cdot), X_i, f(x_i) - \varepsilon)$ - шар радиуса

$$\rho_i = \sqrt{\frac{2}{L} \left(f(c_i) + \frac{1}{2L} \|f_x(c_i)\|^2 - f(x_i) + \varepsilon \right)} \geq \sqrt{\frac{2\varepsilon}{L}}$$

с центром в точке $z_i = c_i + f_x(c_i)/L$

Использование спектра Гессиана

Пусть спектр Гессиана на множестве X_i заключен в интервал $[k_i, K_i]$, тогда

$$f(x) \geq f(x_i) + \langle f_x(x_i), x - x_i \rangle + \frac{k_i}{2} \|x - x_i\|^2$$

$$f(x) \leq f(x_i) + \langle f_x(x_i), x - x_i \rangle + \frac{K_i}{2} \|x - x_i\|^2$$

$$\sigma(H) \subseteq [k_i, K_i]$$

$$-L_i \leq k_i \leq K_i \leq L_i$$

Вычисление констант Липшица

- Приближенные оценки – результаты Р.Г. Стронгина, Я.Д. Сергеева, В.П. Гергеля, В.А. Гришагина, К.А. Баркалова и др.
- Детерминированные оценки

Константа Липшица для функции

$$l = \max_{x \in X_i} \|f_x(x)\|$$

Константа Липшица для градиента

$$L \leq \max(|k|, |K|)$$

Методы оценки границ спектра

$$k_i \geq \min_{i=1, \dots, n} \left(\underline{u}_{ii} - \sum_{j=1, j \neq i}^n v_{ij} \right), \quad K_i \leq \max_{i=1, \dots, n} \left(\overline{u}_{ii} + \sum_{j=1, j \neq i}^n v_{ij} \right),$$

где

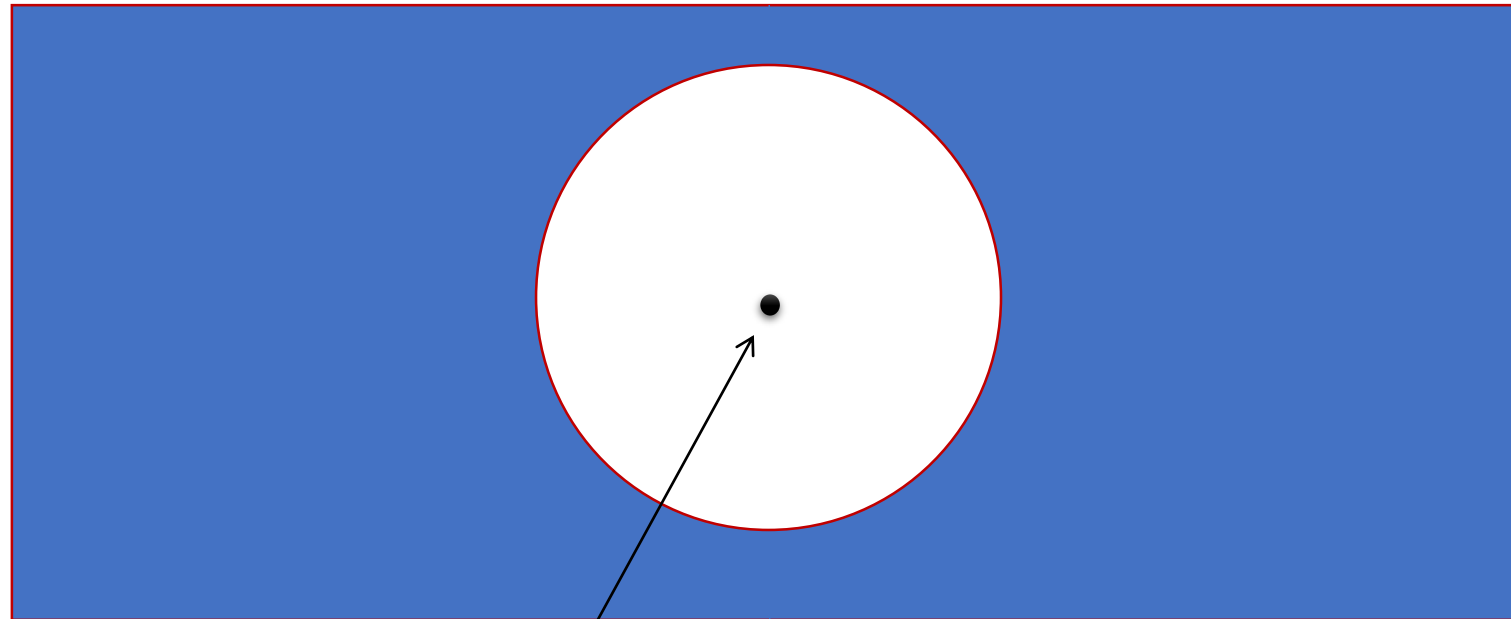
$$\underline{u}_{ij} \leq \min_{x \in X_i} \frac{\partial f(x)}{\partial x^i \partial x^j}, \quad \max_{x \in X_i} \frac{\partial f(x)}{\partial x^i \partial x^j} \leq \overline{u}_{ij},$$

$$v_{ij} = \max(|\underline{u}_{ij}|, |\overline{u}_{ij}|)$$

Реализация МНП: метод бисекций

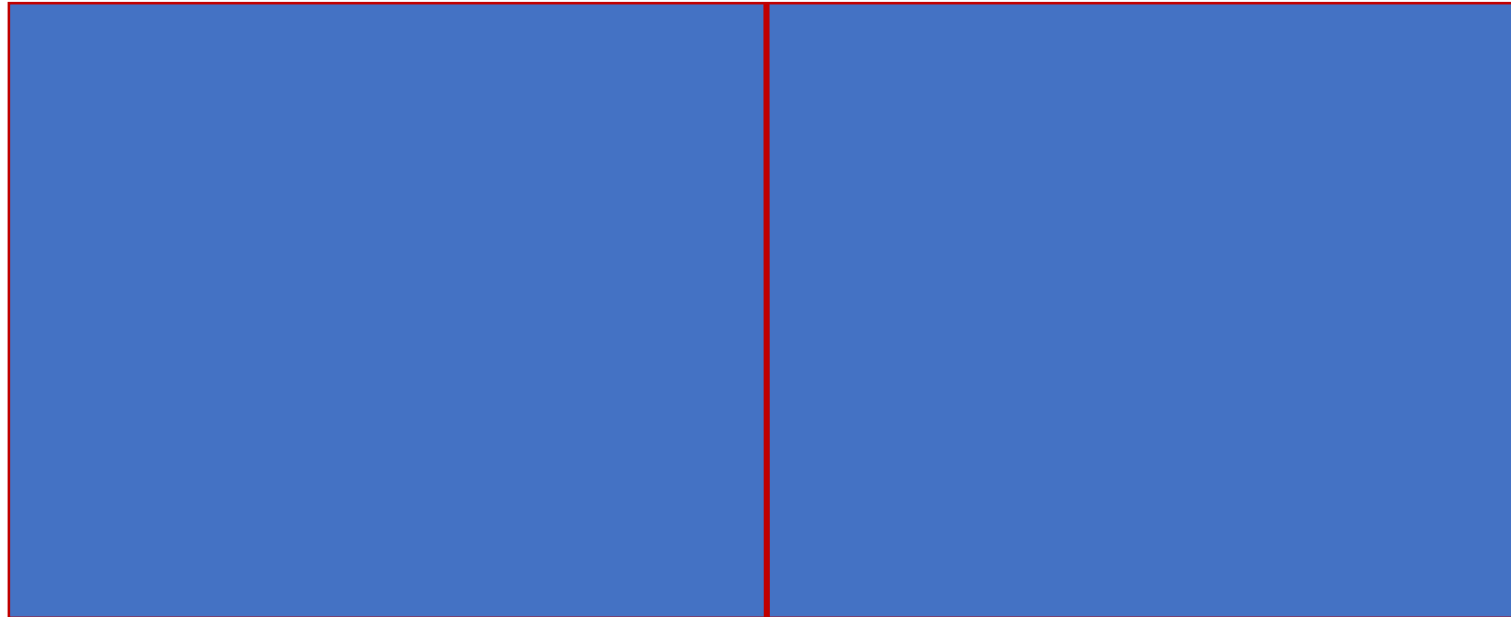


Реализация МНП: метод бисекций

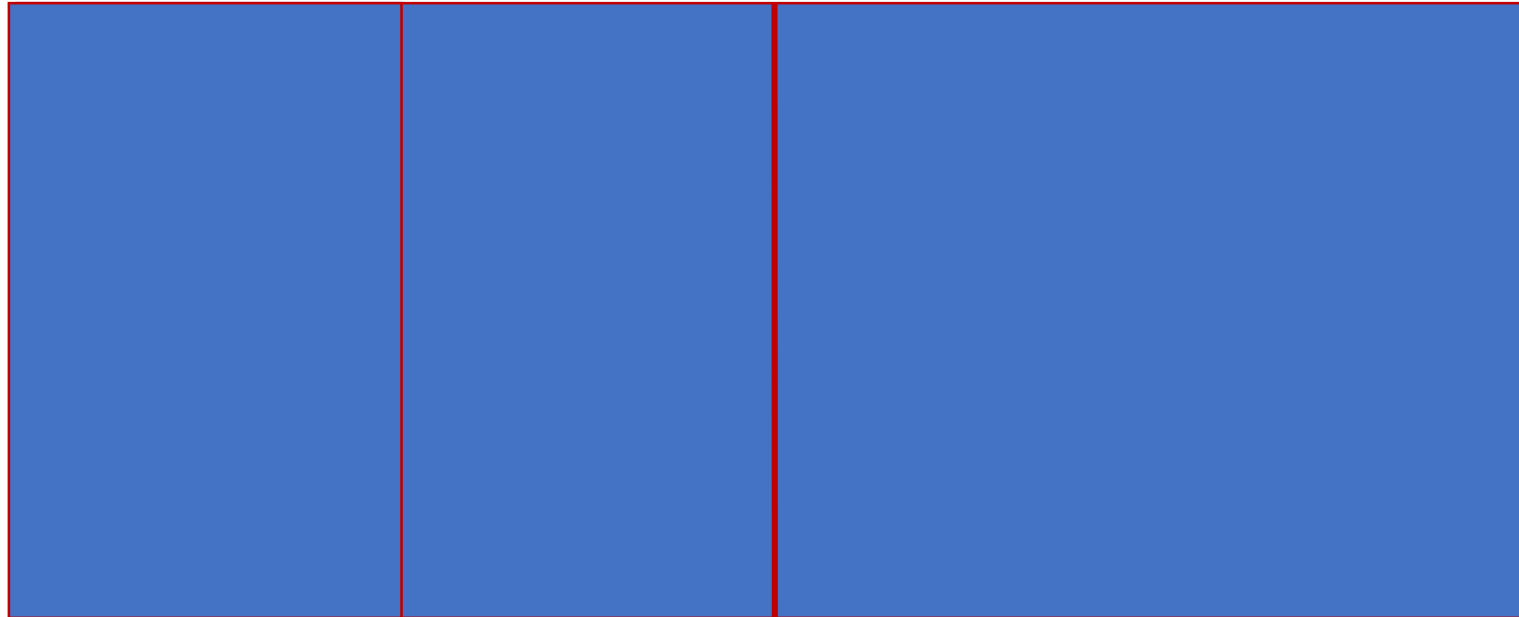


x_1

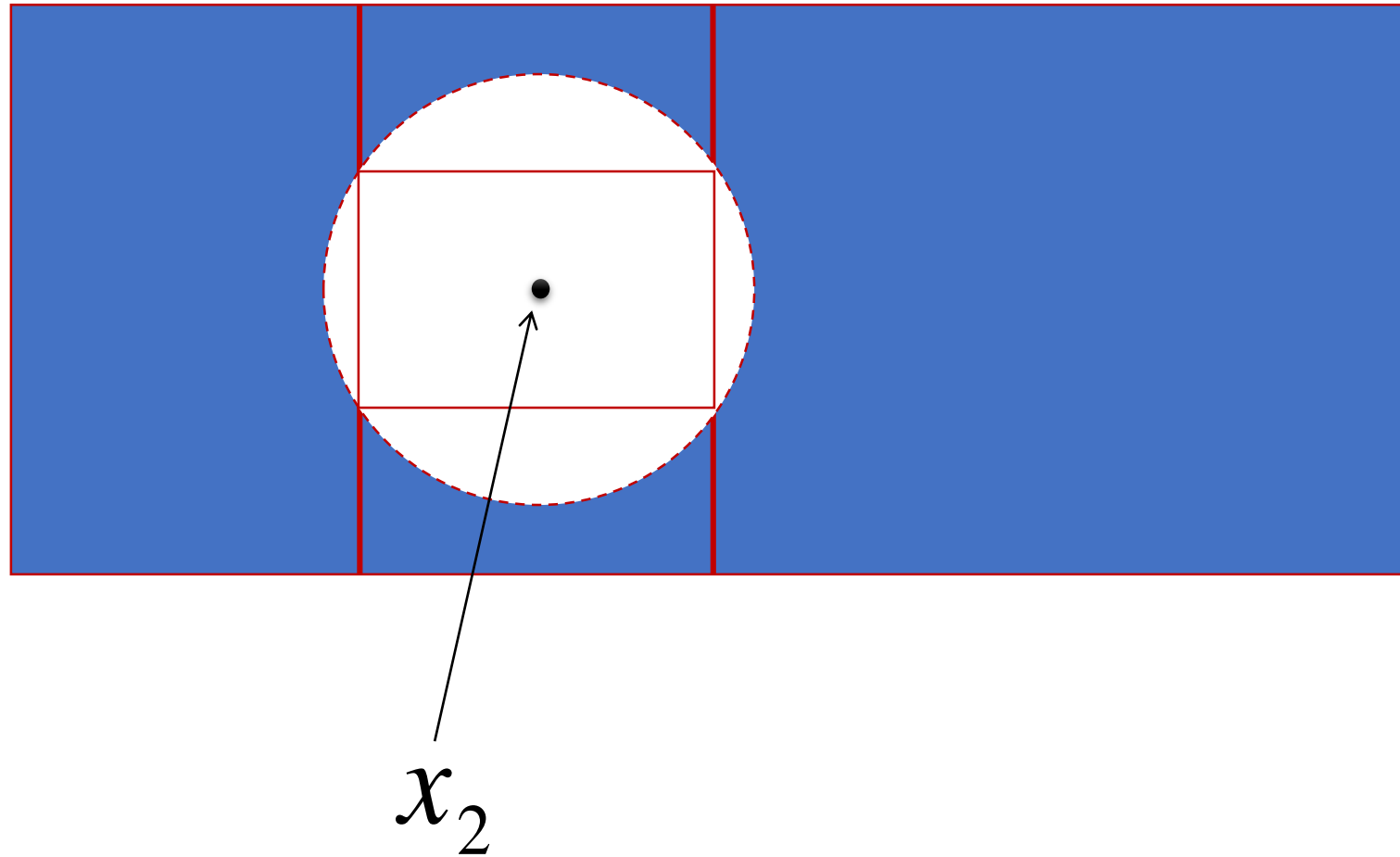
Реализация МНП: метод бисекций



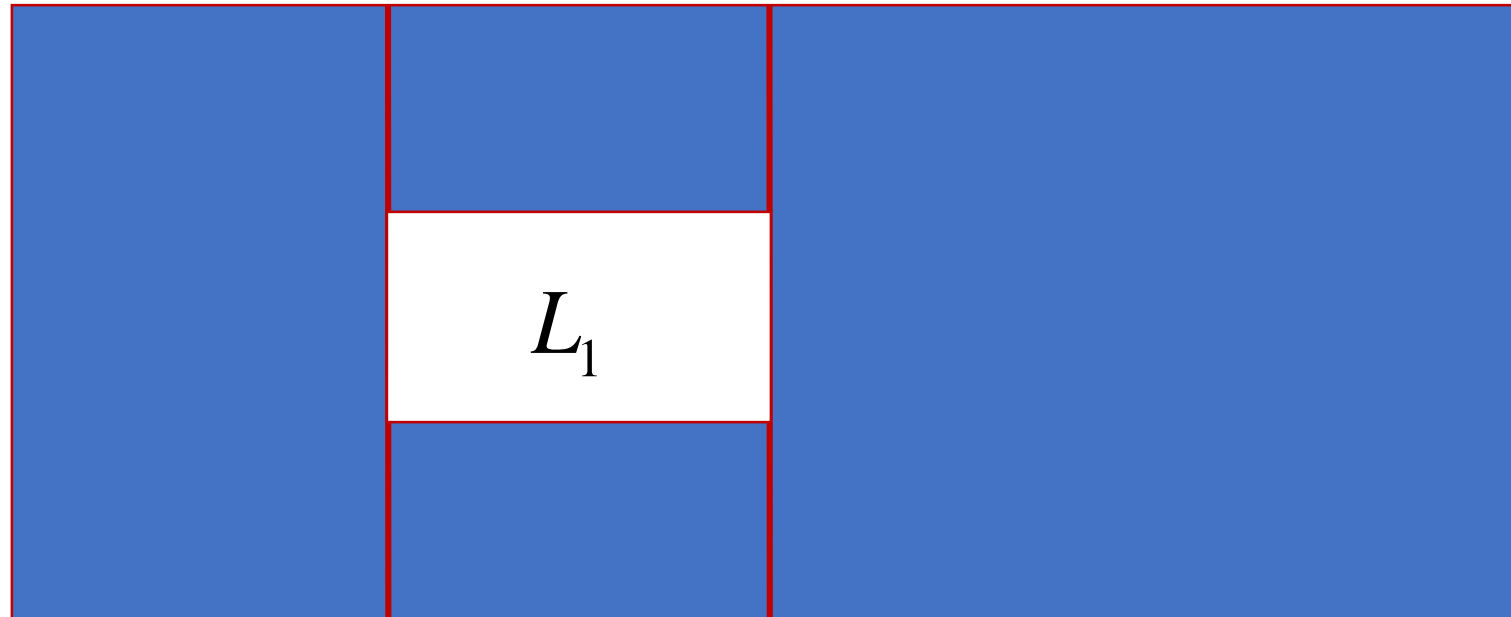
Реализация МНП: метод бисекций



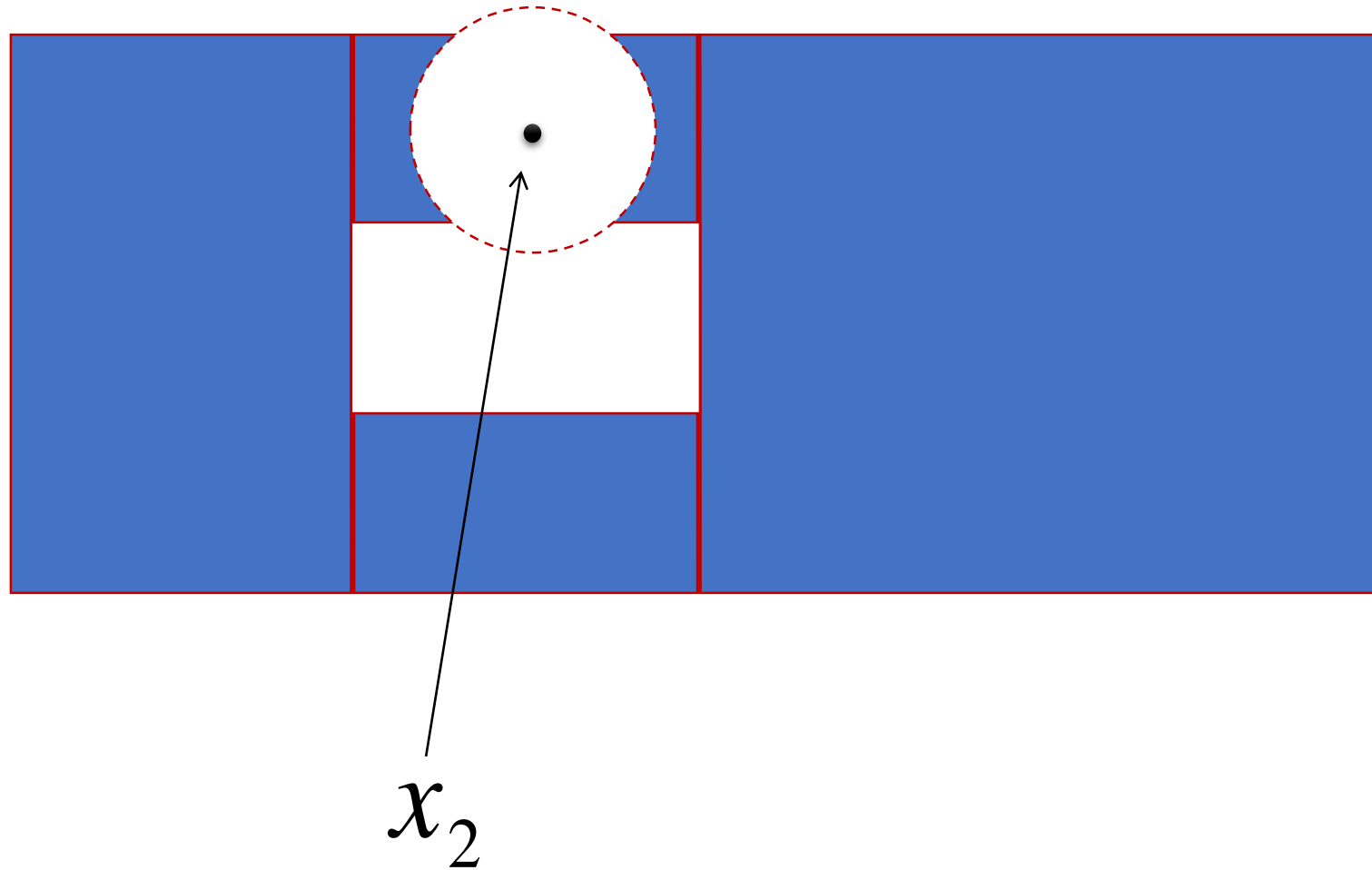
Реализация МНП: метод бисекций



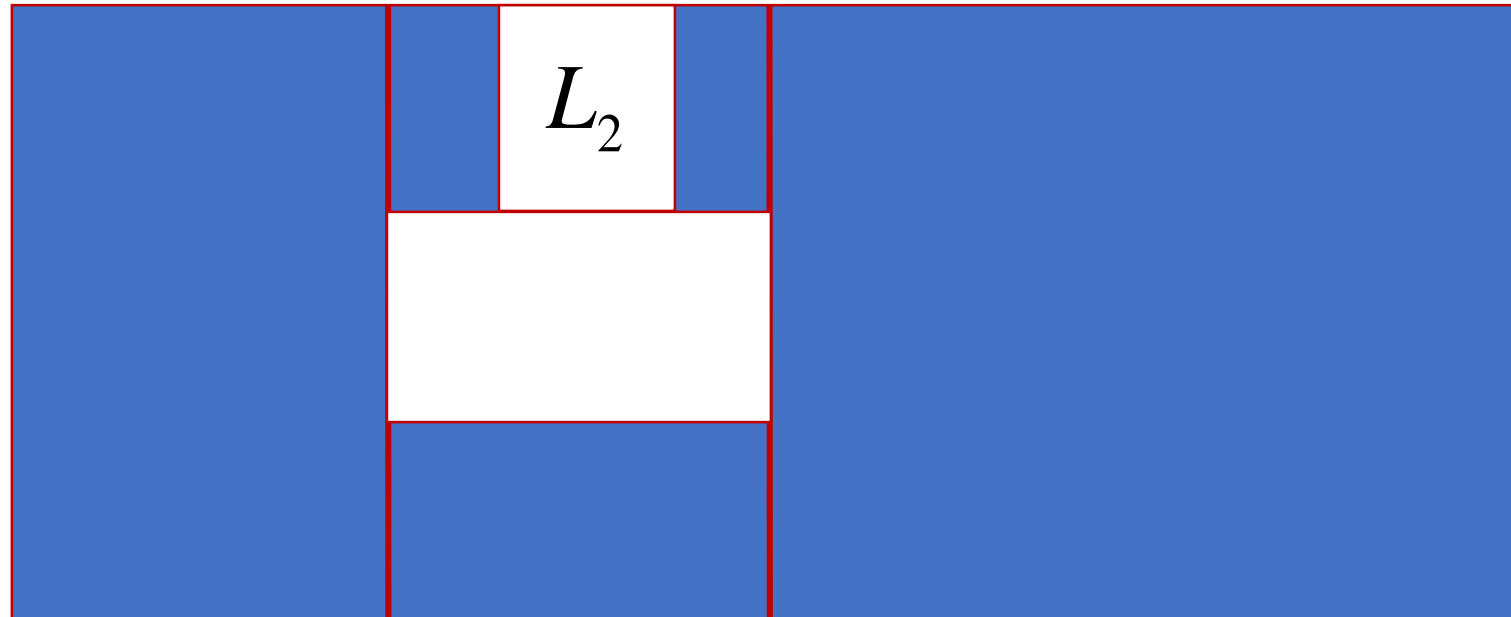
Реализация МНП: метод бисекций



Реализация МНП: метод бисекций



Реализация МНП: метод бисекций



Нахождение хорошего рекорда

$$x_1, x_2, \dots, x_k \in X \quad f(x_1) \geq f(x_2) \geq \dots \geq f(x_k)$$

Использование локальных и эвристических методов позволяет найти хороший рекорд и может существенно ускорить процесс нахождения минимума

Вычислительный эксперимент

00 $f(x) \geq f(x_i) - l_i \|x - x_i\|$

01 $f(x) \geq f(x_i) + \langle f_x(x_i), x - x_i \rangle - \frac{L_i}{2} \|x - x_i\|^2$

02 $f(x) \geq f(x_i) + \langle f_x(x_i), x - x_i \rangle + \frac{k_i}{2} \|x - x_i\|^2$

03 $f(x) \geq f(x_i) - \frac{K_i}{2} \|x - x_i\|^2$

03 + $f(x) \geq f(x_i) - \frac{K_i}{2} \|x - x_i\|^2$ + методы сокращения

BR BARON

LG LINDOGLOBAL

Тестовые задачи

$$\sum_{i=1}^n \alpha x_i^m + \sum_{d \in D} \alpha_d x_1^{d_1} \dots x_n^{d_n},$$

m – четное число

$$D = \{(d_1, \dots, d_n) : d_i \in \mathbb{Z}^+, \sum_{i=1}^n d_i \leq m - 1\},$$

α_d – случайное число из $[0, d]$.

$-B \leq x_i \leq B, i = 1, \dots, n$, где $B = |D|$ – число наборов в D .

Очевидно, что $\min_{x \in \mathbb{R}^n} f(x) \in [-B, B]^n$

Вычислительный эксперимент

Series		O0	O1	O2	O3	O3+	BR	LG
1	AVR	5.399	0.73	0.49	0.08	0.05	1.07	5.42
	MAX	15.12	1.77	1.15	0.12	0.07	1.36	6.02
	MIN	0.66	0.33	0.11	0.07	0.04	0.65	3.43
2	AVR	T	11.24	8.52	0.54	0.29	4.86	E
	MAX	T	28.92	39.17	0.67	0.38	6.56	E
	MIN	T	4.03	2.09	0.46	0.24	3.68	E
3	AVR	T	T	T	2.2	1.38	A	E
	MAX	T	T	T	2.49	1.75	A	E
	MIN	T	T	T	1.9	1.15	A	E
4	AVR	T	107.31	44.15	0.94	0.54	3.51	23.63
	MAX	T	350.07	120.49	1.46	0.77	3.89	27.71
	MIN	T	22.03	10.49	0.76	0.41	3.02	20.54
5	AVR	T	T	T	11.72	5.85	A	E
	MAX	T	T	T	14.11	7.14	A	E
	MIN	T	T	T	9.93	4.7	A	E

Задачи с ограничениями: постановка

$$f(x) \rightarrow \min$$

$$x \in X, X = \{x \in R^n : g(x) \leq 0\}$$

$$f(\cdot) : R^n \rightarrow R,$$

$$g(\cdot) : R^n \rightarrow R^m, g(x) = (g_1(x), \dots, g_m(x))$$

Найти: $x_* \in X$ $f(x_*) \leq f(x)$ для всех $x \in X$

Выделение простых ограничений

- Допустимая область ограничена

$$X \subseteq \{x : a \leq x \leq b\}$$

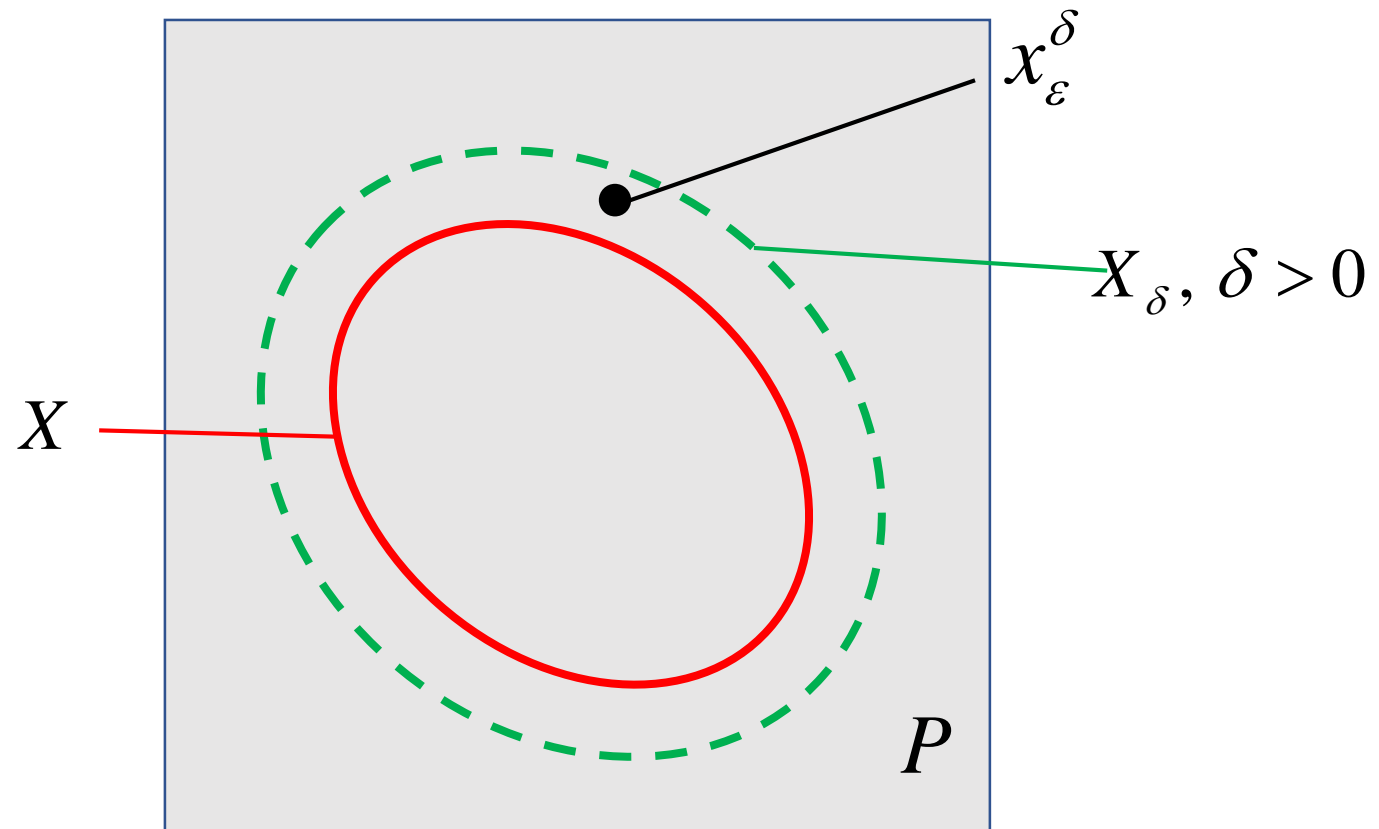
- Ищется приближенный глобальный -минимум

ε, δ

$$x_\varepsilon^\delta \in X_\delta : f(x_\varepsilon^\delta) \leq f(x_*) + \varepsilon, \varepsilon, \delta > 0,$$

$$X_\delta = \{x \in R^n : g(x) \leq \delta\}$$

Расширение допустимого множества



Оптимизация с ограничениями: основная идея

Если $v_i^j(\cdot)$ - миноранта для j -го ограничения на множестве $X_i : g_j(x) \geq v_i^j(x)$ для $x \in X_i$,

то множество

$$L'(v_i^j(\cdot), X_i, 0) = \{x \in X_i : v_i^j(x) > 0\}$$

можно отбросить как не содержащее допустимых точек.

Оптимизация с ограничениями: основная теорема

$X_1, X_2, \dots, X_k \subseteq P$ - совокупность множеств

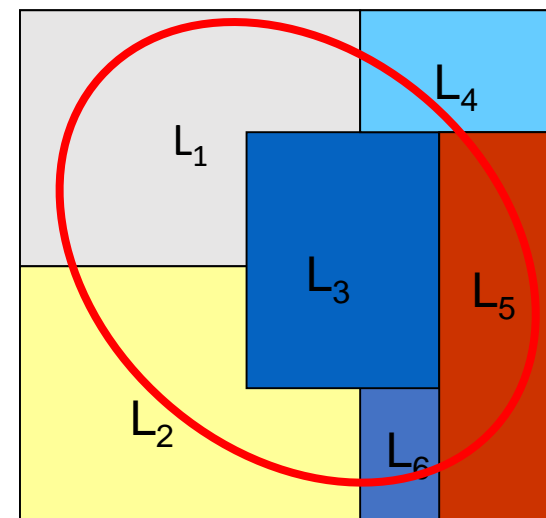
$x_1, x_2, \dots, x_k \in X_\delta$ - совокупность δ -допустимых точек

$f(x_1) \geq f(x_2) \geq \dots \geq f(x_k)$

$L_i \subseteq L(\mu_i(\cdot), X_i, f(x_i) - \varepsilon) \cup L'(v_i^1(\cdot), X_i, 0) \cup \dots \cup L'(v_i^m(\cdot), X_i, 0)$

Теорема. Если выполнено $P = \bigcup_{i=1}^k L_i$ то

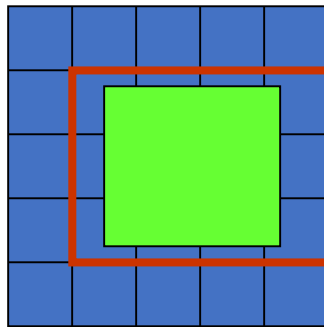
$$f(x_k) \leq f(x_*) + \varepsilon,$$



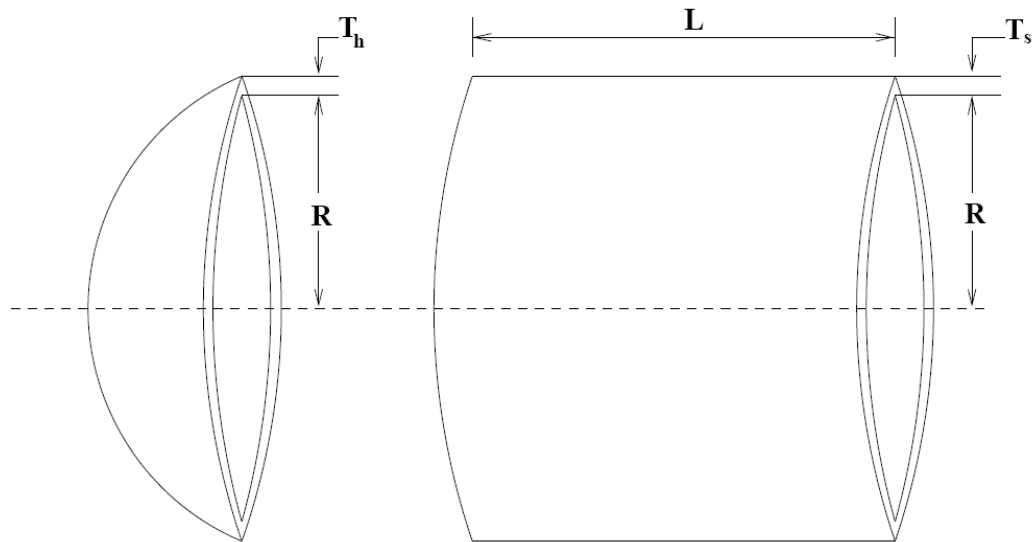
Учет целочисленности

$$X = \{x \in R^n : g(x) \leq 0\}, x_i \in Z, i \in I$$

Множество, исключаемое из рассмотрения, расширяется до целочисленных границ



Частично целочисленные задачи



Требуется
минимизировать затраты
 $f(x)$ на производство при
соблюдении
технологических
ограничений g_1 - g_4 .

$$f(x) = 0.6224T_sRL + 1.7781T_hR^2 + 3.1661T_s^2L + 19.84T_s^2R,$$

$$g_1(x) = -T_s + 0.0193R \leq 0,$$

$$g_2(x) = -T_h + 0.00954R \leq 0,$$

$$g_3(x) = -\pi R^2L - \frac{4}{3}\pi R^3 + 1296000 \leq 0,$$

$$g_4(x) = L - 240 \leq 0.$$

$$T_s = 0.0625z_s, T_h = 0.0625z_h, z_s \in Z, z_h \in Z$$

Результаты расчетов

работа	год	метод	минимум
Sandgren	1988	branch & bound	8129.1036
Kannan et. al.	1994	augmented lagrange multipliers	7128.0428
Deb	1997	genetic algorithm	6410.3811
Coello	2002	genetic algorithm	6059.9463
Takahama	2006	particle swarm	6059.7143
Tahera	2008	genetic algorithm	6062.652
данная работа	2009	метод неравномерных покрытий	5850.3830

Интервальный анализ и его применение в задачах ОПТИМИЗАЦИИ



Интервальный анализ

- Интервальный анализ – это математическая дисциплина,
 - предметом которой является решение задач с интервальными (ограниченными) неопределённостями и неоднозначностями в данных, возникающими в постановке задачи либо в процессе решения,
 - метод которой характеризуется рассмотрением множеств неопределённости как самостоятельных целостных объектов, установлением между ними операций, отношений и т.п.
- Интервальную величину можно определить следующим образом: $\mathbf{a} = [\underline{a}, \overline{a}] = \{x \in \mathbb{R} \mid \underline{a} \leq x \leq \overline{a}\}$. Стоит отметить, что допустимы значения $\underline{a} = -\infty$, $\overline{a} = +\infty$, таким образом интервал может быть неограниченным.
- В общем случае операцию \circ для двух интервалов \mathbf{a} , \mathbf{b} определяют так:
$$\mathbf{a} \circ \mathbf{b} = [\underline{a}, \overline{a}] \circ [\underline{b}, \overline{b}] = \{a \circ b \mid a \in [\underline{a}, \overline{a}] \text{ и } b \in [\underline{b}, \overline{b}]\}$$

Интервальное оценивание областей значений функции

- Постановка задача: $\text{ran}(f, X) = \{f(x) \mid x \in X\}$
 - Для непрерывных функций: $\text{ran}(f, X) = [\min_{x \in X} f(x), \max_{x \in X} f(x)]$
- Виды интервальных расширений:
 - натуральное интервальное расширение
 - дифференциальная центрированная форма
 - наклонная форма интервального расширения
 - бицентрированные интервальные формы

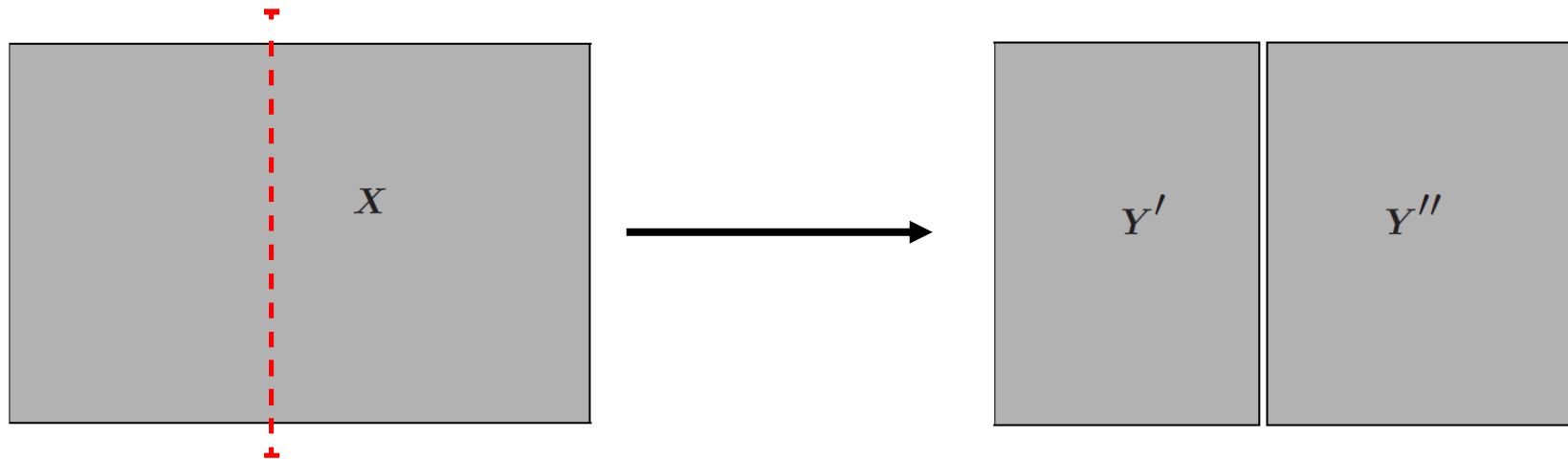
Интервальное методы оптимизации

- Требуется найти **глобальный** минимум функции $f(x)$ на множестве допустимых решений $X = \mathbb{R}^n$, т.е. найти такую точку $x^* \in \mathbb{R}^n$, что $f(x^*) = \min_{x \in \mathbb{R}^n} f(x)$.
- В понятиях интервально анализа нужно найти такой интервал $x^* \in I\mathbb{R}^n$, что $f(x^*) = \min_{x \in I\mathbb{R}^n} f(x)$.
- Примеры методов:
 - Метод дробления брусов
 - Метод дробления графика
 - Стохастические интервальные методы
 - ...



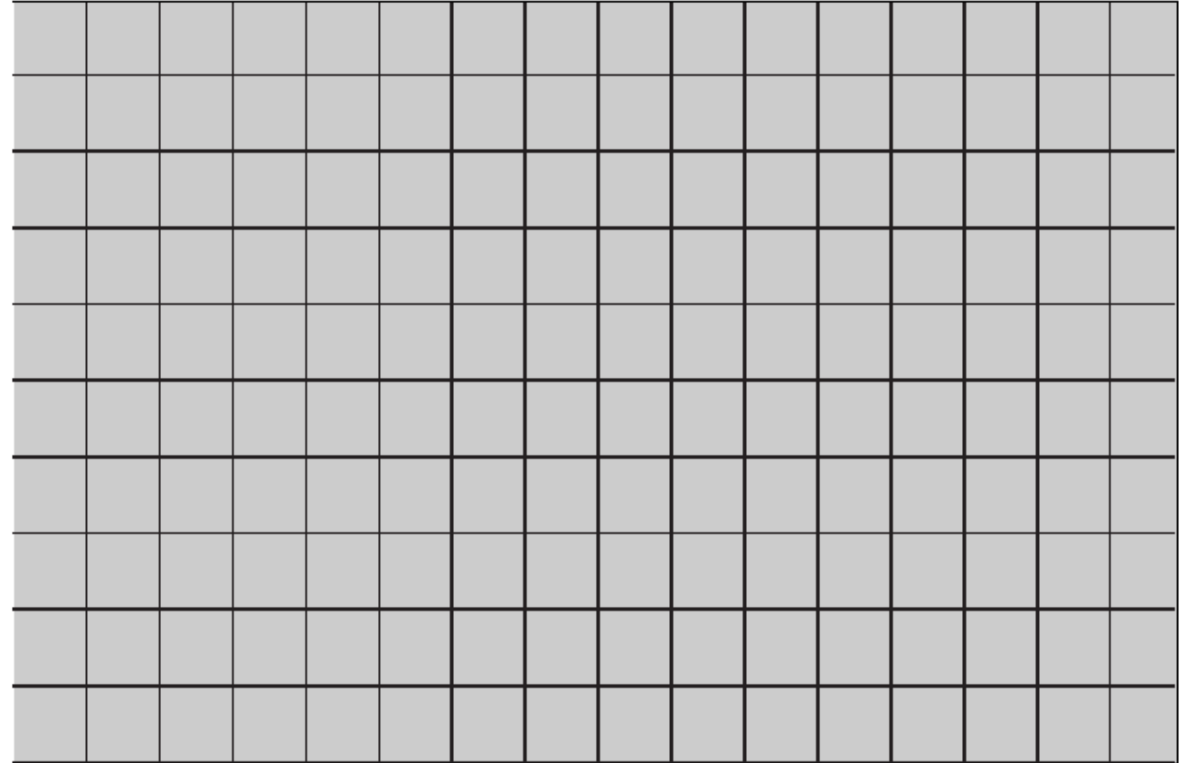
Интервальные методы оптимизации

- $f(x)$ – интервальное оценивание функции $f(x)$, таким образом можно оценивать искомый минимум снизу ($\underline{f(x)}$).
- Для всего множества X оценка будет неточной, поэтому оценивать функцию нужно на меньших брусках – дробление исходного бруса.



Интервальное методы оптимизации

- Новая более точная оценка минимума - $\min\{\underline{f(Y')}, \underline{f(Y'')}\}$
- Вариант: дробление по всем компонентам одновременно, но ...
 - трудоёмкость растёт экспоненциально с увеличением размерности
 - пассивный характер алгоритма



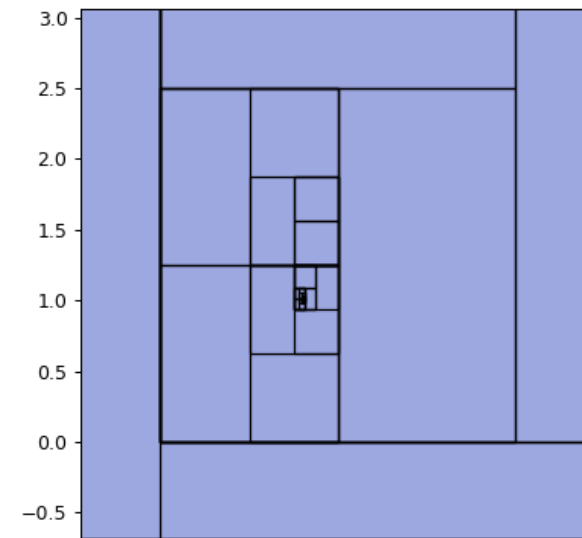
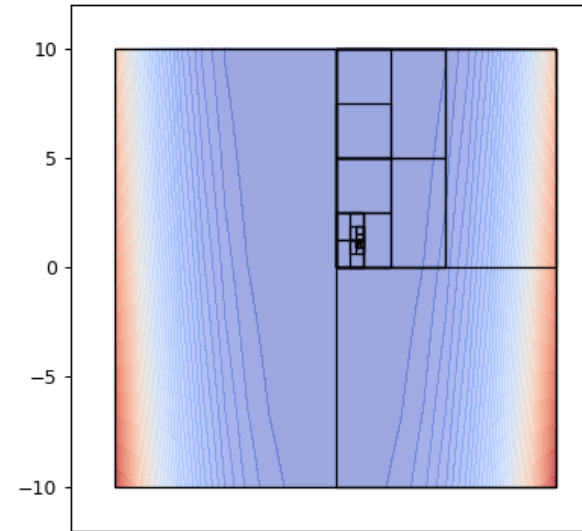
Интервальное методы оптимизации

- Дробить будем лишь тот брус Y , который обеспечивает наименьшую оценку $\underline{f}(Y)$ для $\min_{x \in X} f(x)$;
- Подвергаемый дроблению брус рассекаем пополам либо на небольшое число частей;
- Организуем список из брусов Y , возникающих в процессе дробления исходного бруса X , вместе с их оценками $\underline{f}(Y)$.
- Дробление брусов может быть организовано таким образом, чтобы брус дробился по наибольшей компоненте, то есть имеющий такой номер l , что $wid(Y_l) = \max_i(wid(Y_i))$
- Таким образом диаметр ведущих брусов будет стремиться к нулю и алгоритм будет приближаться к решению

Интервальное методы оптимизации

- $f(x) = (1 - x_1)^2 + 100(x_2 - x_1^2)^2$

```
Input box [[-10, 10], [-10, 10]]
*****
Iteration = 0
Check box [[-10, 10], [-10, 10]]
List of bosex
[[[0.0, 10], [-10, 10]], [[-10, 0.0], [-10, 10]]]
*****
Iteration = 1
Check box [[0.0, 10], [-10, 10]]
List of bosex
[[[0.0, 10], [0.0, 10]], [[0.0, 10], [-10, 0.0]], [[-10, 0.0], [-10, 10]]]
*****
Iteration = 2
Check box [[0.0, 10], [0.0, 10]]
List of bosex
[[[0.0, 5.0], [0.0, 10]], [[0.0, 10], [-10, 0.0]], [[-10, 0.0], [-10, 10]], [[5.0, 10], [0.0, 10]]]
*****
Iteration = 3
Check box [[0.0, 5.0], [0.0, 10]]
List of bosex
[[[0.0, 5.0], [5.0, 10]], [[0.0, 5.0], [0.0, 5.0]], [[0.0, 10], [-10, 0.0]], [[-10, 0.0], [-10, 10]], [[5.0, 10], [0.0, 10]]]
*****
Iteration = 4
Check box [[0.0, 5.0], [5.0, 10]]
List of bosex
[[[0.0, 2.5], [5.0, 10]], [[0.0, 5.0], [0.0, 5.0]], [[0.0, 10], [-10, 0.0]], [[-10, 0.0], [-10, 10]], [[2.5, 5.0], [5.0, 10]],
[[5.0, 10], [0.0, 10]]]
*****
Iteration = 5
Check box [[0.0, 2.5], [5.0, 10]]
List of bosex
[[[0.0, 2.5], [5.0, 7.5]], [[0.0, 5.0], [0.0, 5.0]], [[0.0, 10], [-10, 0.0]], [[-10, 0.0], [-10, 10]], [[2.5, 5.0], [5.0, 10]],
[[0.0, 2.5], [7.5, 10]], [[5.0, 10], [0.0, 10]]]
-----
x* = [[1.0, 1.0], [1.0, 1.0]]
f(x*) = [0, 0.0]
Number of iterations = 99
```



Интервальные методы аппроксимации неявно заданных множеств

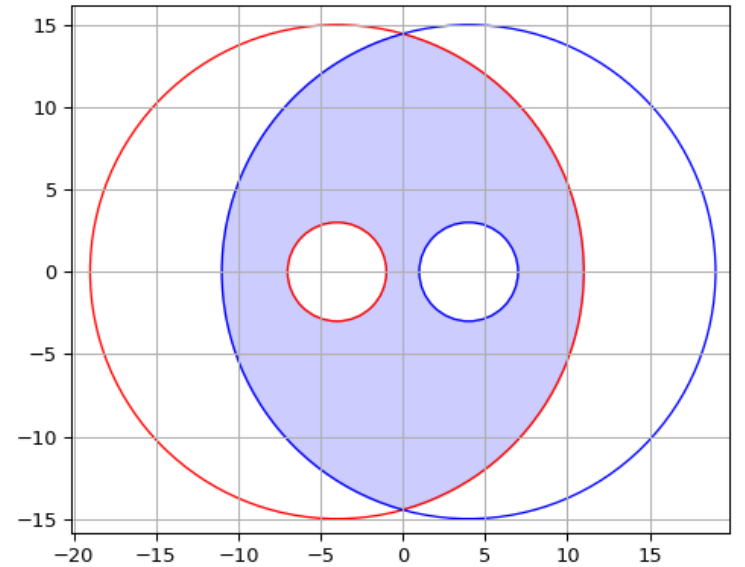
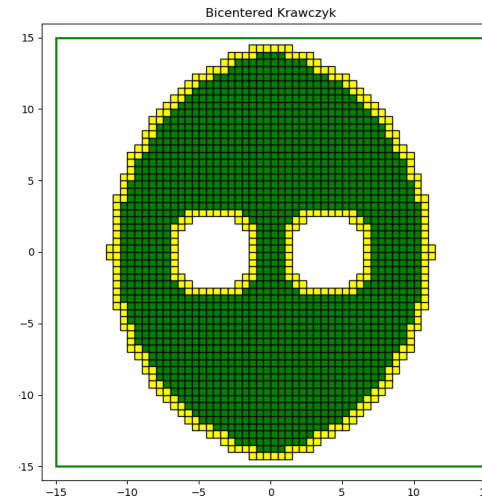
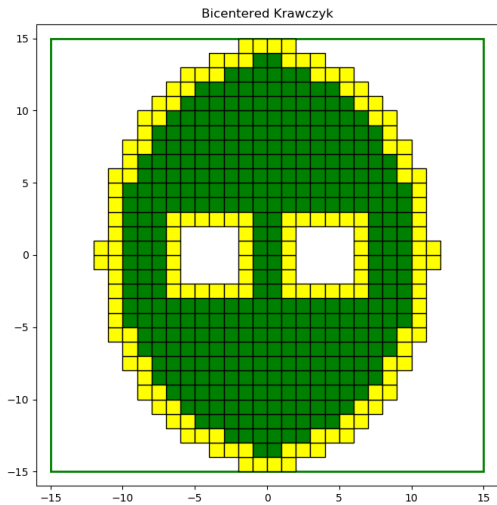
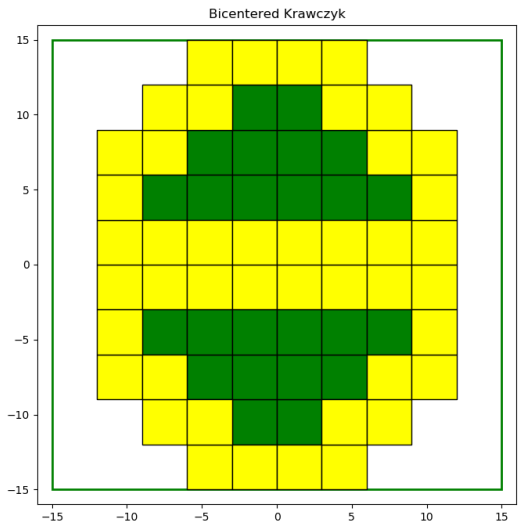
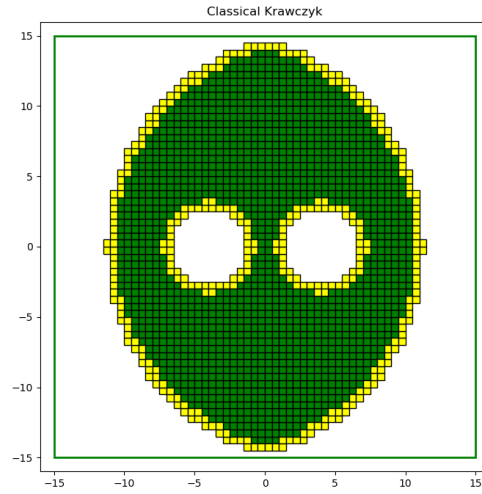
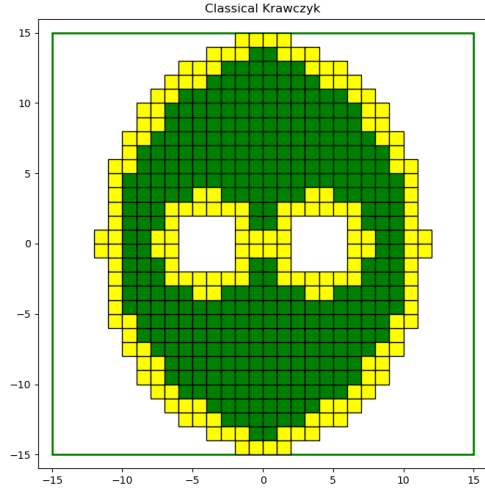
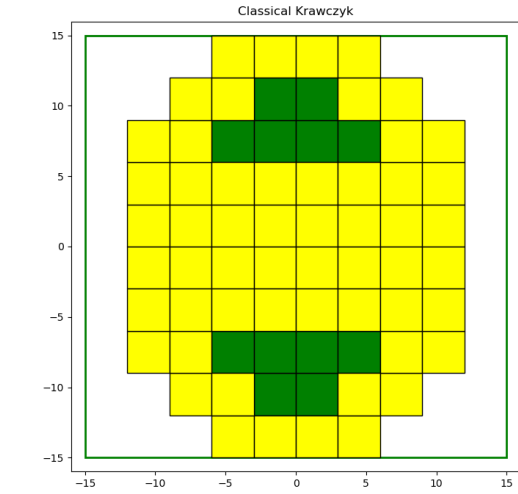
- Задана система $F(u, v) = 0$, где u, v векторы в пространстве R^m и R^n соответственно и $F: R^{m+n} \rightarrow R^n$ непрерывно дифференцируемое отображение.
- $U = [\underline{u}_1, \bar{u}_1] \times \dots \times [\underline{u}_m, \bar{u}_m] \subseteq R^m, V = [\underline{v}_1, \bar{v}_1] \times \dots \times [\underline{v}_n, \bar{v}_n] \subseteq R^n$
- Множеством решения такой системы является $\Omega = \{u \in U \subseteq R^m \mid \exists v \in V \subseteq R^n \text{ такое что } F(u, v) = 0\}$
- Данный тип методов также используется для оптимизации функции с ограничениями посредством преобразования неравенств или применения методов к градиенту функции



Интервальные методы аппроксимации неявно заданных множеств

- Метод Кравчика
- Бицентрированный метод Кравчика
- Метод Хансена-Сенгупты
- Метод Ньютона
- Метод Гаусса-Зейделя
- ...

Интервальные методы аппроксимации неявно заданных множеств



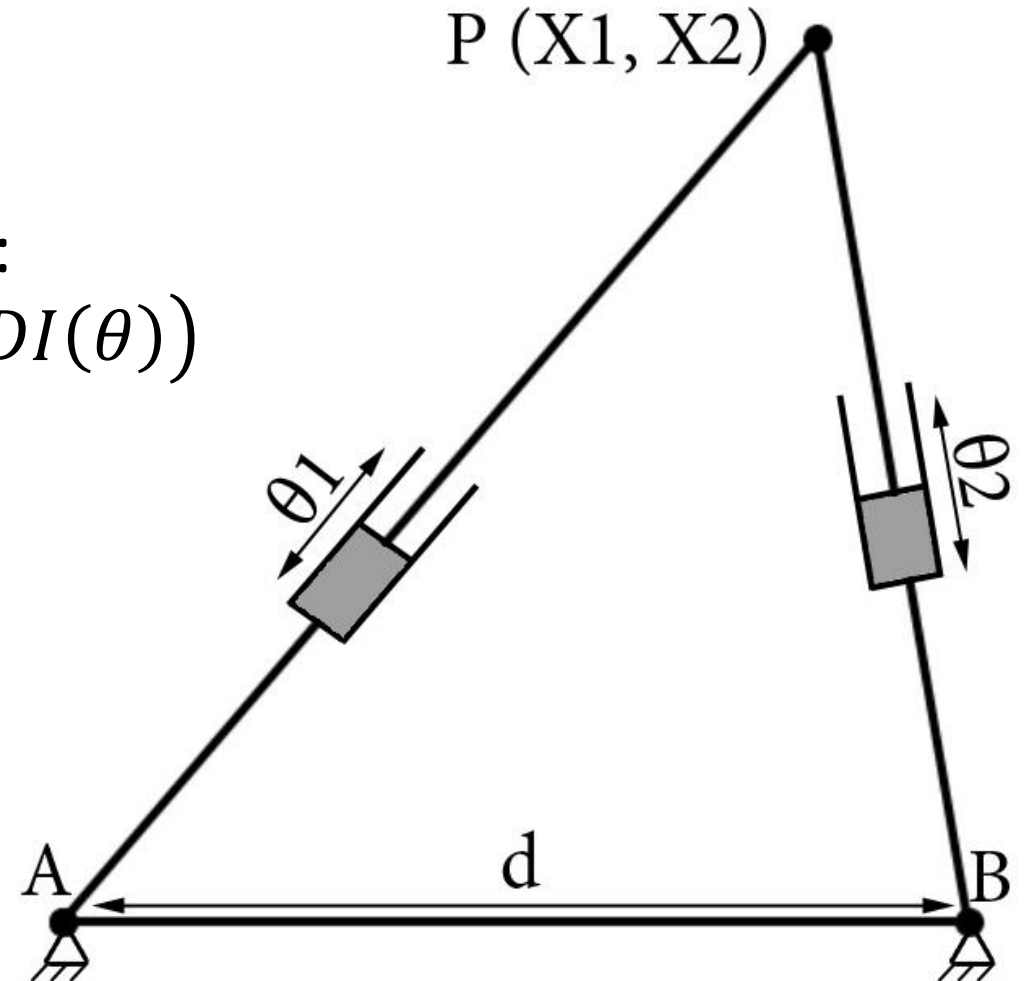
Оптимизация ключевых конструктивных параметров в задаче робототехнике

- Одна из актуальных задач робототехники – нахождение оптимальных конструктивных параметров для оптимизации цены работа ($f_1(x)$), площади рабочей области ($f_2(x)$), критериев подвижности ($f_3(x)$), жёсткости ($f_4(x)$) и т.д. ($f_k(x)$).
- Данная задача оптимизации может быть рассмотрена в нескольких вариациях:
 - Безусловная оптимизация: $\min_{x \in \mathbb{R}^n} f(x)$, где $f(x) = \sum_{i=1}^k f_i(x)$
 - Оптимизация с ограничениями: $\begin{cases} \min_{x \in \mathbb{R}^n} f(x) \\ \text{cond}_1 \\ \text{cond}_m \end{cases}$
 - Многокритериальная оптимизация: $\min_{x \in \mathbb{R}^n} f(x)$, где $f(x) = (f_1(x), \dots, f_k(x))$

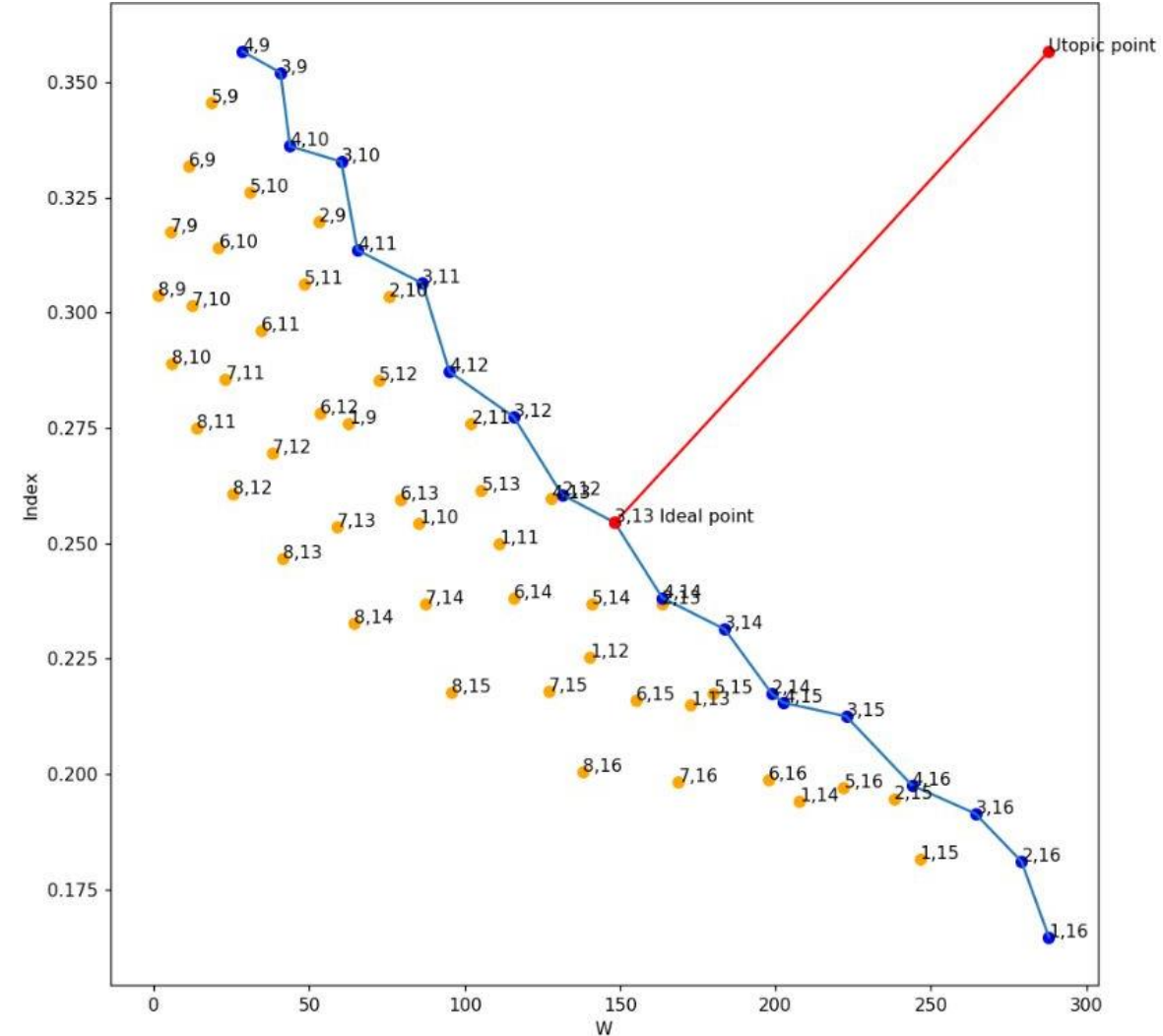
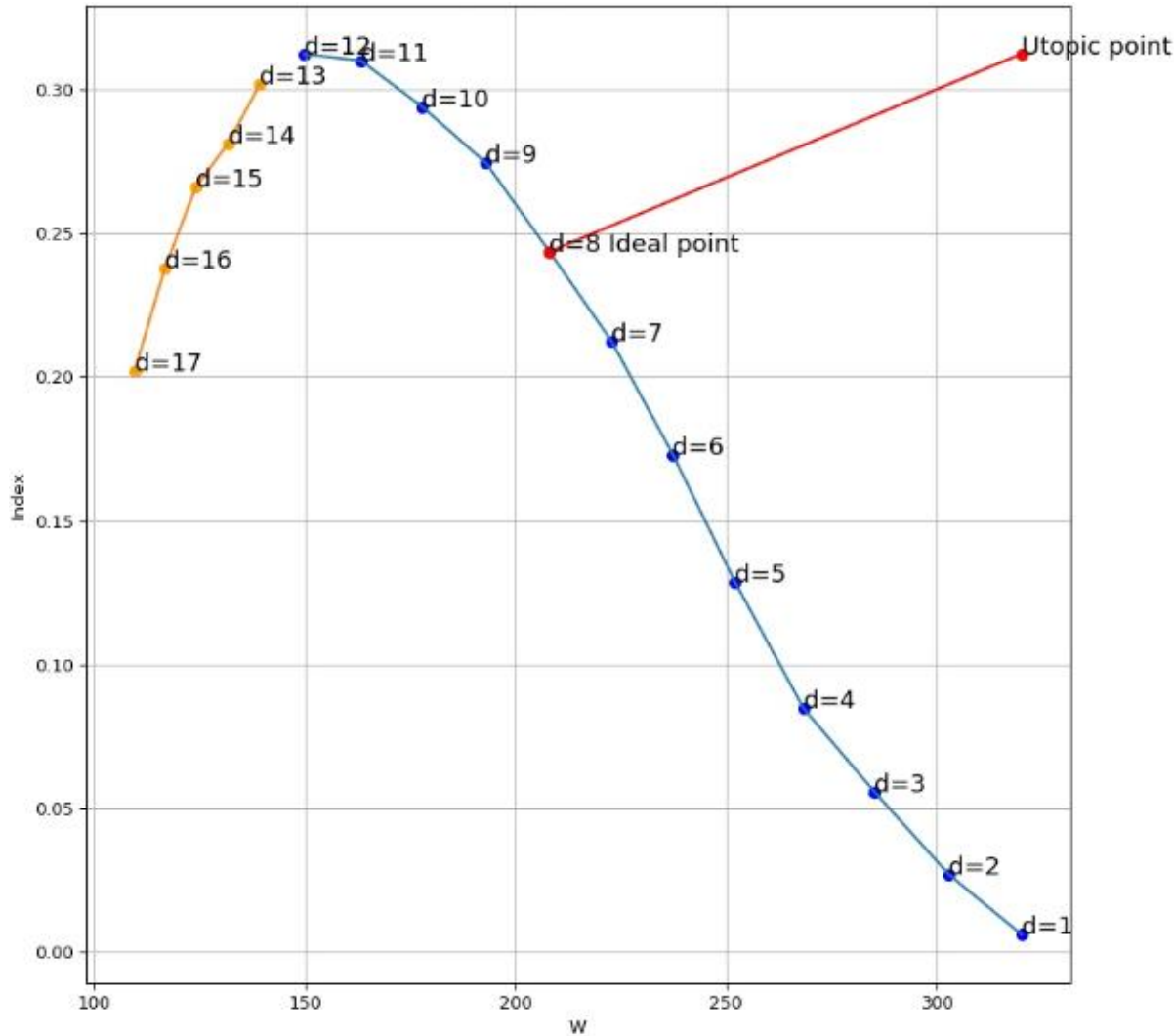


Оптимизация ключевых конструктивных параметров в задаче робототехнике

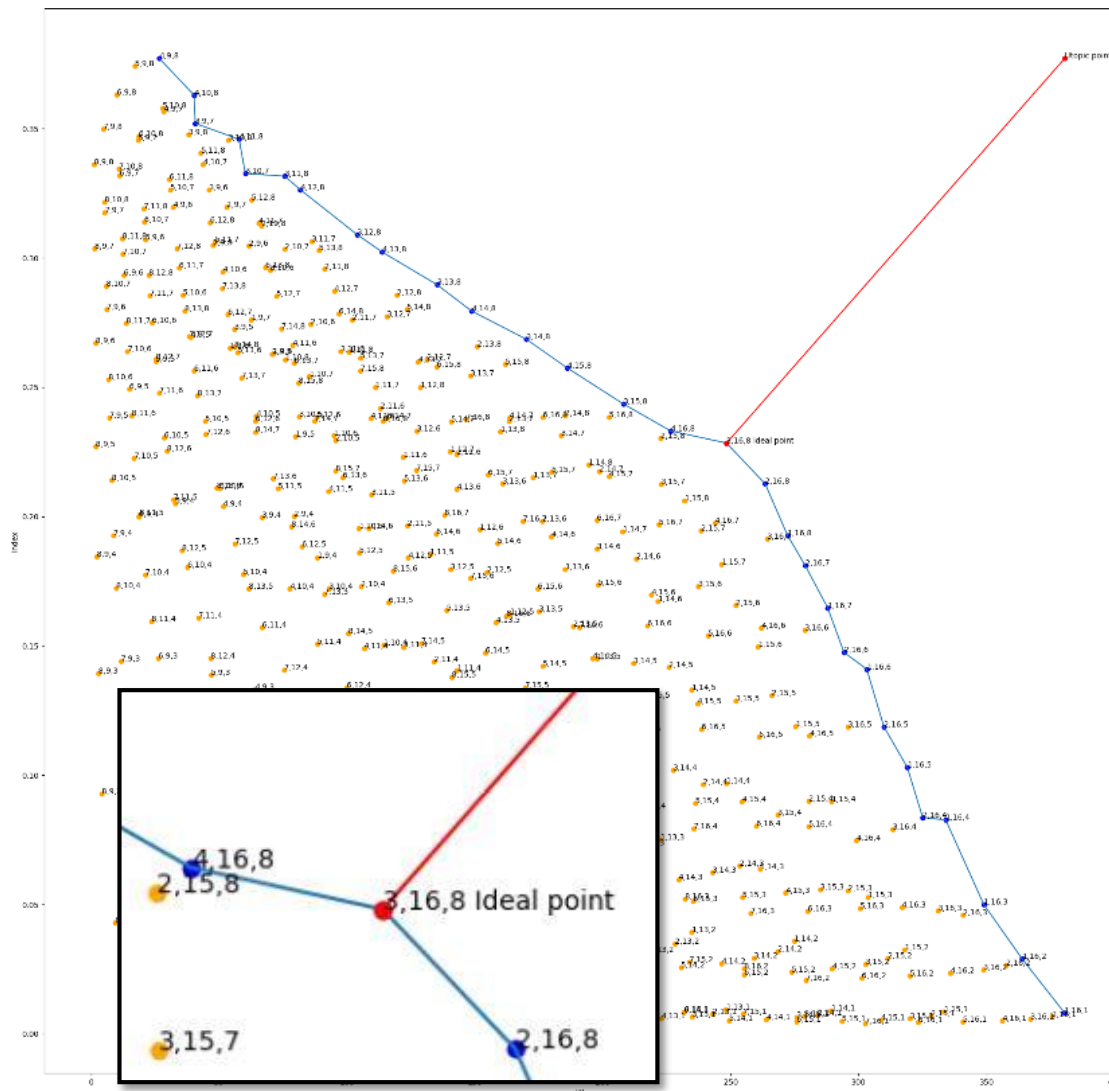
- $F(\theta, X) = \begin{cases} \theta_1^2 - X_1^2 - X_2^2 = 0, \\ \theta_2^2 - (X_1 - d)^2 - X_2^2 = 0. \end{cases}$
- Требуется решить задачу максимизации:
 $f(\theta^*) = \max f(\theta)$, где $f(\theta) = (W(\theta), GDI(\theta))$
 W – площадь рабочей области робота,
 GDI (global dexterity index) – индекс подвижности робота



Оптимизация ключевых конструктивных параметров в задаче робототехнике



Оптимизация ключевых конструктивных параметров в задаче робототехнике



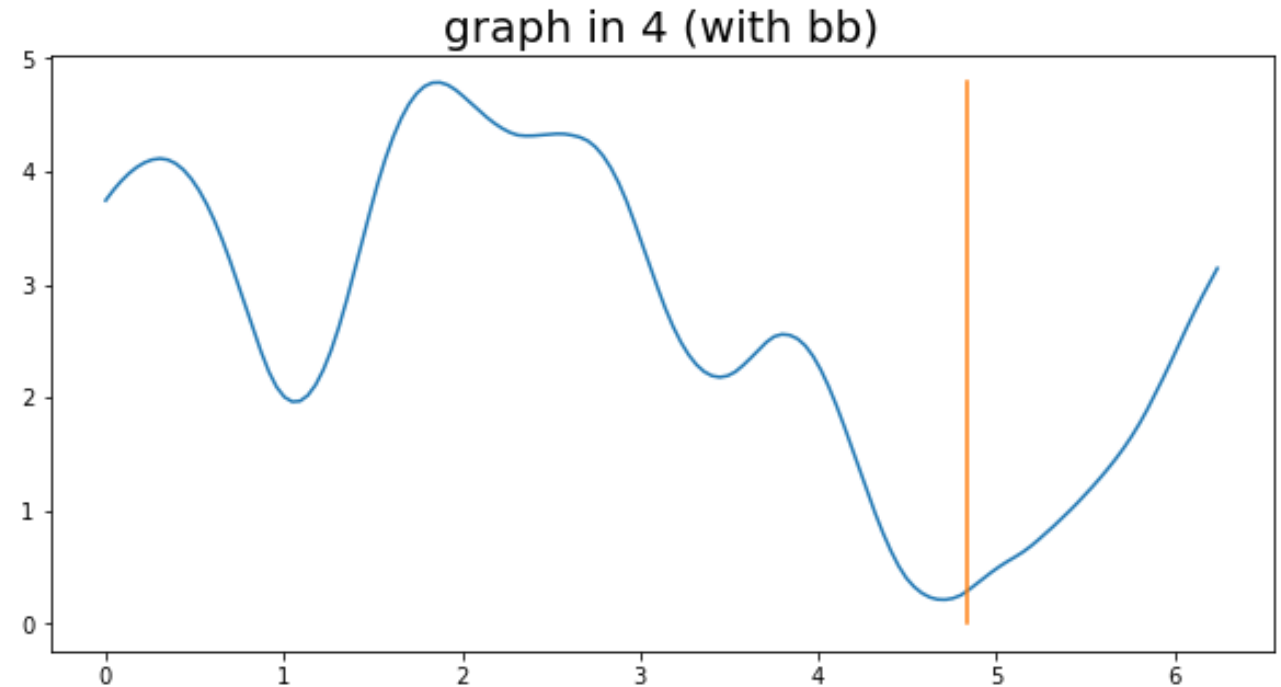
Полезные источники

1. Dăneț N. *Interval analysis a powerful trend in numerical analysis.*
2. *Rigorous Global Search: Continuous Problems.* R. Baker Kearfott
3. *Global Optimization Using Interval Analysis.* Eldon Hansen
4. Gosselin C., Angeles J. *A global performance index for the kinematic optimization of robotic manipulators.* – 1991.
5. Gallant M., Boudreau R. *The synthesis of planar parallel manipulators with prismatic joints for an optimal, singularity-free workspace*
6. Stan S. D., Maties V., Balan R. *Optimization of a 2 dof micro parallel robot using genetic algorithms*
7. Maminov A. D., Posypkin M. A., Shary S. P. *Reliable bounding of the implicitly defined sets with applications to robotics*
8. Maminov A., Posypkin M. *Constrained Multi-objective Robot's Design Optimization*

Фолдинг белков как задача ОПТИМИЗАЦИИ

Фолдинг: основная идея

- Когда мы говорим о процессе фолдинга белка, мы предполагаем, что этот процесс представляет собой переход молекулы в наиболее энергетически выгодное состояние (**конформацию**). Такое состояние называется **нативным**.
- Предполагается¹, что нативной конформации соответствует минимум потенциальной энергии белка.





¹ Scott, R. A. Conformational Analysis of Macromolecules. III. Helical Structures of Polyglycine and Poly-L-Alanine [текст] / R. A. Scott, H. A. Scheraga // The Journal of Chemical Physics. — 1966. — т. 45, No 6. — с. 2091—2101.



Силовые поля и потенциалы

- Потенциал – взвешенная сумма взаимодействий, которые считаются независимыми друг от друга.
- Веса для этих взаимодействий могут быть получены только эмпирическим путем, что не имеет под собой строгого теоретического обоснования.
- Наиболее часто используемые сегодня потенциалы (OPLS, Rosetta) продолжают уточняться.

Силовые поля и потенциалы

- Потенциалы учитывают наибольшее число факторов из всех методов предсказания белковой геометрии.
 - Этот факт делает их наиболее точным инструментом предсказания.
 - Но это сопровождается большой вычислительной сложностью из-за гигантского числа степеней свободы.
- Вывод:
 - Глобальная минимизация 
 - Поиск близкого начального приближения и локальная минимизация 

Силловые поля и потенциалы

+

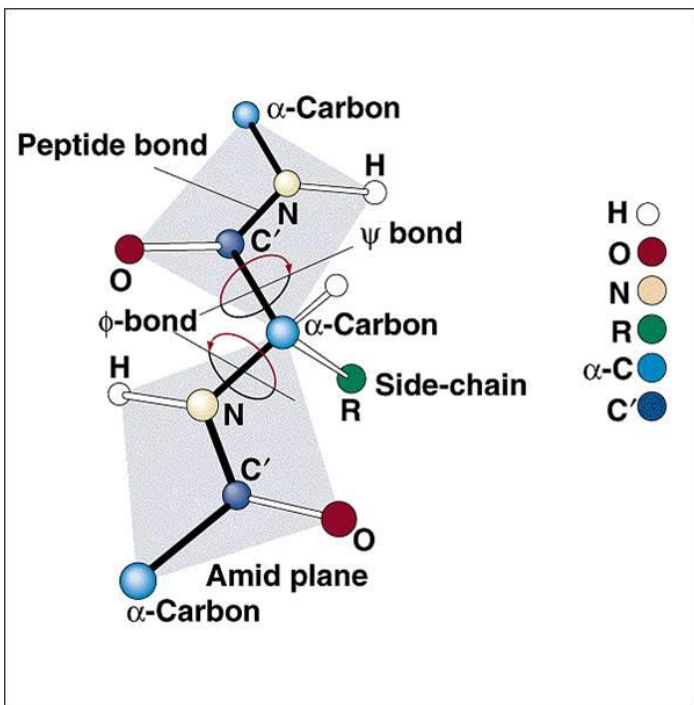
- Высокая точность
- Гибкость метода в приложении к задачам

-

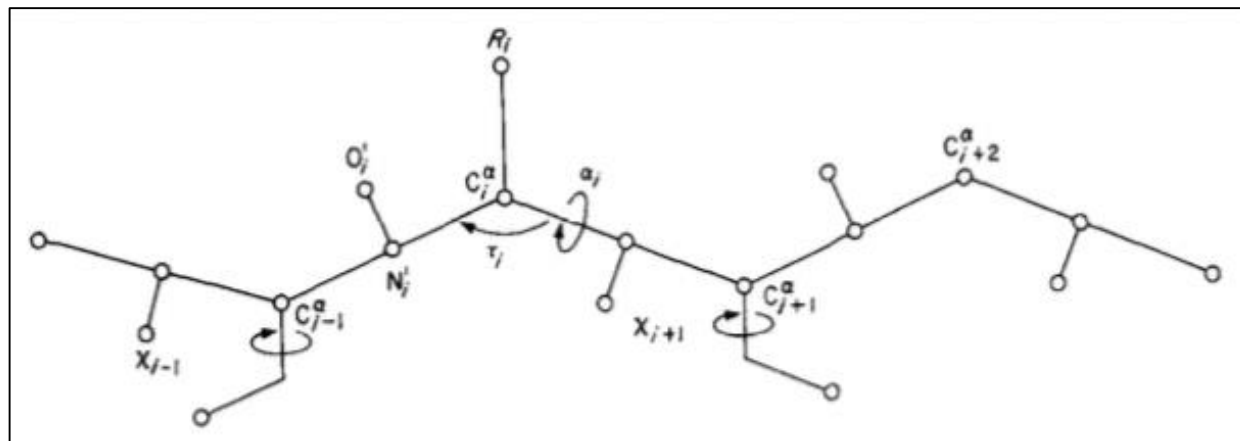
- Высокая вычислительная сложность
- Сильная зависимость от близости начальной точки к минимуму
- Сильная эмпирика подхода

Облегчение минимизации: крупноблочные модели

- Важный подход к упрощению минимизации потенциала – введение обобщенной геометрии для уменьшения числа степеней свободы.
- Крупноблочные модели предполагают объединение атомов / групп атомов в один, что значительно ускоряет минимизацию.



Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.



² Michael Levitt. A simplified representation of protein conformations for rapid simulation of protein folding.

Journal of molecular biology, 104(1):59– 107, 1976.

Пример: Крупноблочная модель Левитта²

Взаимодействие с растворителем

$$V_{total}(\alpha) = \sum_{i,j} \epsilon_{i,j} \{3(r_{i,j}^o/r_{i,j})^8 - 4(r_{i,j}^o/r_{i,j})^6\}$$

Энергия ван дер Ваальса

$$+ \sum_{i,j:r_{i,j} < 9\text{\AA}} (s_i + s_j)g(r_{i,j}) + \sum_{SSbonds} K_{SS}(r_{i,j}^{SS} - r_o^{SS})^2$$

Энергия S-S связей

Водородные связи пептидных групп

$$+ \sum_{i,j} \{ \epsilon_p (r_p^o/r_{NO})^{12} - 2(r_p^o/r_{NO})^6 + (r_p^o/r_{ON})^{12} - 2(r_p^o/r_{ON})^6 \}$$

$$+ 332 \sum_{i,j} q_p^2 \{ 1/r_{NN} + 1/r_{OO} - 1/r_{NO} + 1/r_{ON} \}$$

Энергия non-ponded взаимодействий

$$\sum_i \{ 2 \sum_{k=1}^6 A_k^i \cos[(k-1)\alpha_i] + B_k^i \sin[(k-1)\alpha_i] \}$$

² Michael Levitt. A simplified representation of protein conformations for rapid simulation of protein folding.

Journal of molecular biology, 104(1):59– 107, 1976.



HP-Модель

- Наибольшее упрощение геометрии достигается в *HP*-модели:
 - Все остатки рассматриваются как обобщенные атомы;
 - Все обобщенные атомы разделены на две группы – гидрофобные (*H*) и полярные (*P*).

HP-Модель

• Наибольшее упрощение геометрии достигается в *HP*-модели:

- Все остатки рассматриваются как обобщенные атомы;
- Все обобщенные атомы разделены на две группы – гидрофобные (*H*) и полярные (*P*).
- Координаты обобщенных атомов ограничены узлами некоторой 2D или 3D решетки:

- **Решетка L** – это перечислимое множество точек такое, что
$$u + v \in L \quad \forall u, v \in L$$

- Решетка может быть задана минимальным набором векторов N_L , линейной комбинацией которых можно задать любой узел решетки:

$$L = \left\{ u \in \mathbb{R}^2 \mid u = \sum_{v \in N_L} c_v \cdot v, c_v \in \mathbb{Z}^+ \right\}$$

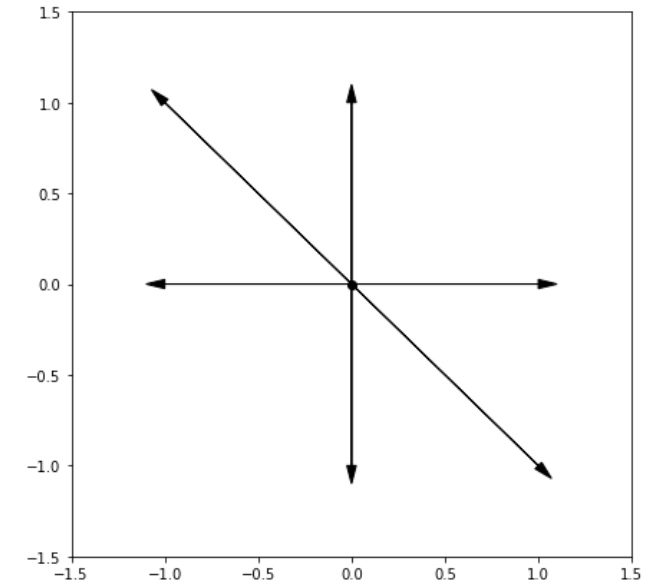


Table 1. N_L sets for squared and triangular 2D lattices

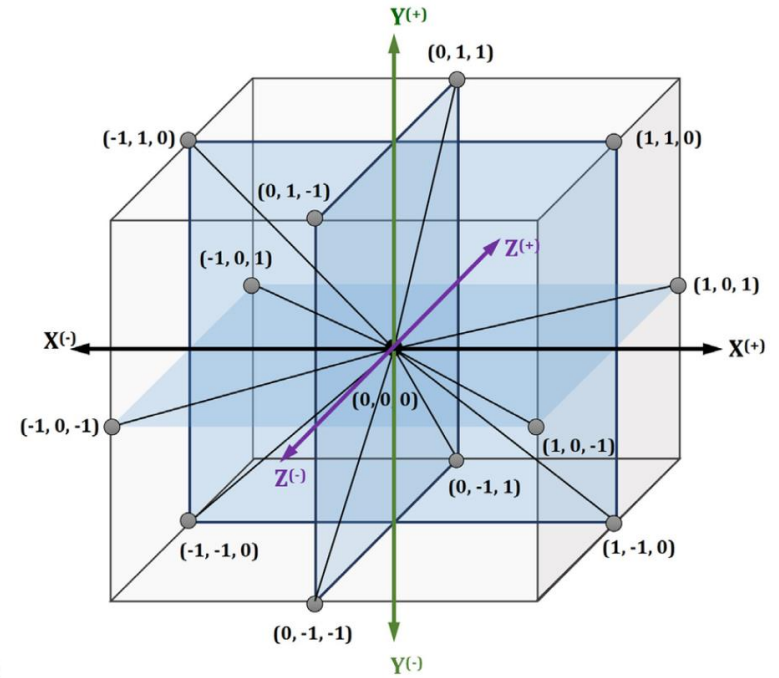
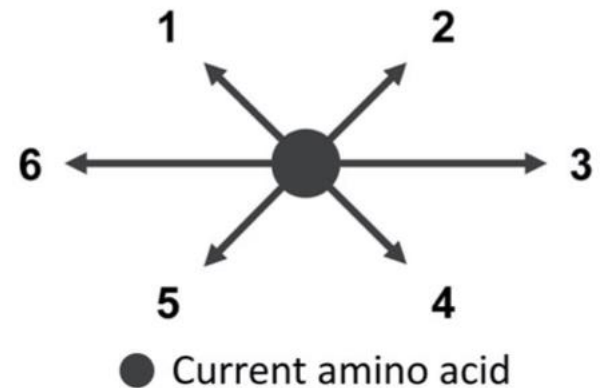
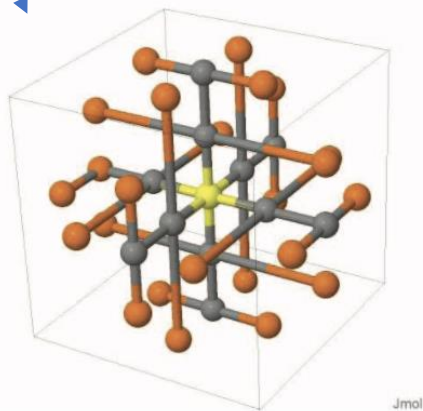
Lattice	Square	Triangular
N_L vectors	(0,1), (0,-1), (1,0), (-1,0)	(1,0), (-1,0), (0,1), (0,-1), (-1,1), (1,-1)



НР-Модель: дискретные решетки

• Существует ряд различных 2D/3D решеток:

- Cubic
- Face-Centered Cubic (FCC)
 - 2D-FCC
- 2D-Triangular
- Knight's Walk (KW)
- Diamond
- ...



НР-Модель: постановка задачи

- Пусть $M = \{M_1, \dots, M_{n_S}\}$ - размещение цепочки длиной n_S , где $M_i = (x_i, y_i)$ - позиция мономера S_i . Тогда целевая функция:

- $E_S(M) = \sum_{1 \leq i+1 < j \leq n_S} \Delta(M_i, M_j) \cdot e(S_i, S_j)$, где:

- $\Delta(M_i, M_j) = \begin{cases} 1, & \text{если } M_i - M_j \in N_L \\ 0, & \text{иначе} \end{cases}$

- $e(S_i, S_j) = \begin{cases} -1, & \text{если } S_i = \text{'H'} \text{ и } S_j = \text{'H'} \\ 0, & \text{иначе} \end{cases}$

- Основная задача:

$$\begin{cases} E_S(M) \rightarrow \min \\ M_i - M_{i-1} \in N_L, i = 2, \dots, n_S \\ M_i \neq M_j, i, j = 1, \dots, n_S, i \neq j \end{cases}$$

НР-Модель: постановка задачи

- Существуют также постановки, использующие альтернативные определения контакта между мономерами:

$$\bullet e(S_i, S_j) = \begin{cases} -1 & \text{если } S_i \text{ и } S_j \text{ гидрофобны} \\ -1/2 & \text{если } S_i \text{ и } S_j \text{ полярны} \\ 1/2 & \text{если типы } S_i \text{ и } S_j \text{ различаются} \end{cases}$$

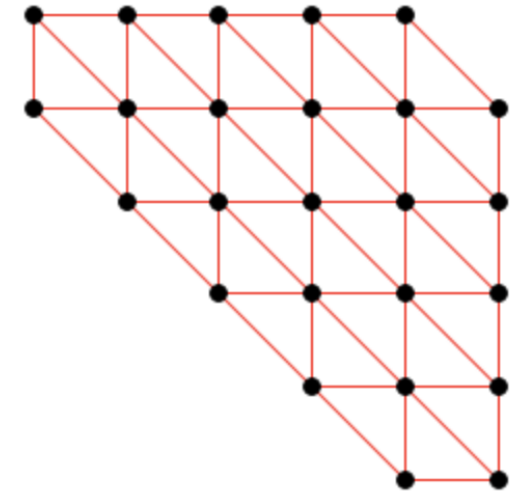
$$\bullet e(S_i, S_j) = \begin{cases} -1 & \text{если } S_i \text{ и } S_j \text{ гидрофобны.} \\ -\frac{1}{2} & \text{иначе} \end{cases}$$

HP-Модель: поиск оптимального размещения

- Для решения задачи поиска оптимального размещения *HP*-последовательности на решетке был опробован целый ряд методов:
 - Модели колонии пчел / муравьев (Bee / Ant Colony Optimization).
 - Модель движения ионов (Ion Motion Optimization, IMO).
 - Генетические алгоритмы.
 - Динамическое программирование.
 - **Формирование *H*-ядра и размещение последовательности в нем.**
 - ...

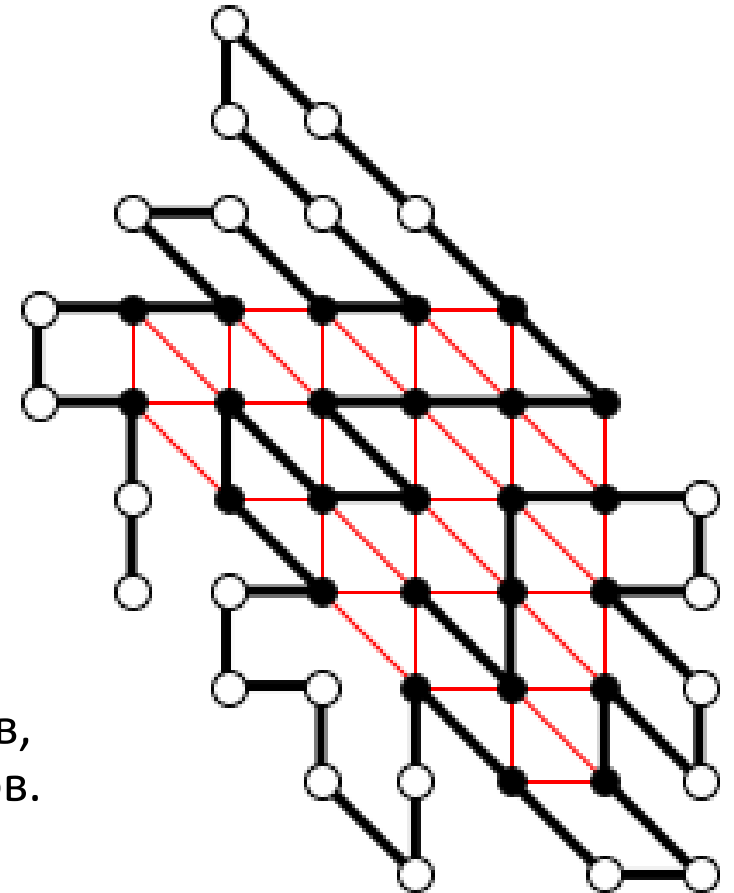
HP-Модель: Метод точной минимизации

- Стандартный **точный** алгоритм для создания оптимальных конформаций состоит из двух шагов.
 - *H*-мономеры *HP*-последовательности собираются в максимально плотную структуру (***H*-ядро**), которая не учитывает ограничения, связанные с *HP*-последовательностью.



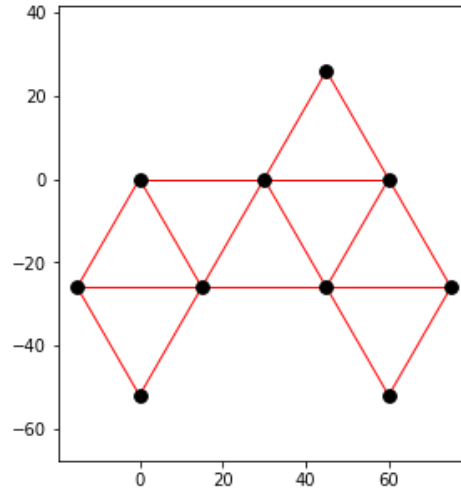
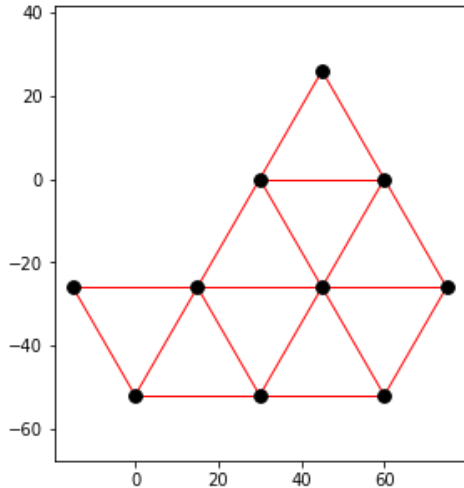
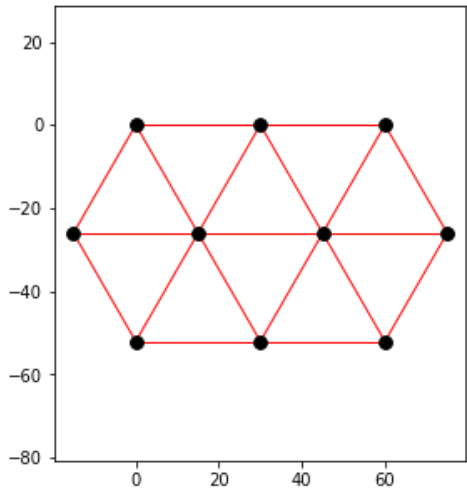
HP-Модель: Метод точной минимизации

- Стандартный **точный** алгоритм для создания оптимальных конформаций состоит из двух шагов.
 - H -мономеры HP -последовательности собираются в максимально плотную структуру (H -ядро), которая не учитывает ограничения, связанные с HP -последовательностью.
 - Осуществляется попытка разместить HP -последовательность в этой структуре.
 - Если попытка успешна, алгоритм завершается.
 - Иначе – проверяется другое H -ядро с тем же числом контактов.
 - Если последовательность не может быть размещена ни в одном H -ядре с максимальным числом $H - H$ контактов, рассматриваются конфигурации с меньшим числом контактов.



HP-Модель: Метод точной минимизации

- В данном алгоритме любое H -ядро с максимальным числом контактов, в котором может быть размещена HP -последовательность, считается **оптимальным**.
- Также, если HP -последовательность не может быть размещена в H -ядрах с наибольшим числом контактов, то любое **допустимое** ядро меньшей максимальной мощности считается оптимальным.



H -ядра для
последовательности
 $(HP)^2PH(HP)^2(PH)^2HP(PH)^2$

НР-Модель: Метод точной минимизации

- В настоящее время наша команда занимается разработкой критериев фильтрации H -ядер, которые априори не являются допустимыми для целевой HP -последовательности.
 - Использование таких техник позволит значительно сократить перебор структур и, как следствие, ускорить решение задачи.
- Таким образом, решение НР-Модели – задача дискретной оптимизации.
- Ее решение позволяет создать грубое начальное приближение для более мощных методов предсказания пространственной структуры протеинов.

Спасибо за внимание! Готов
ответить на вопросы.